

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat) și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat de culoare galben deschis, convex, oval, cu o margine teșită, cu „T2” inscripționat pe o parte și „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rasilamlo este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu aliskiren sau amlodipină administrate fiecare separat în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Rasilamlo este de un comprimat pe zi.

Efectul antihipertensiv se manifestă în decurs de 1 săptămână și se apropie de valoarea maximă în aproximativ 4 săptămâni. Dacă tensiunea arterială rămâne necontrolată după 4 până la 6 săptămâni de tratament, doza poate fi crescută treptat până la maximum 300 mg aliskiren/10 mg amlodipină. Doza trebuie individualizată și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Rasilamlo poate fi administrat împreună cu alte medicamente antihipertensive, cu excepția utilizării în asociere cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rată de filtrare glomerulară (RFG) <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Doze la pacienți care nu sunt controlați adecvat cu aliskiren sau amlodipină în monoterapie

Rasilamlo 150 mg/5 mg poate fi administrat la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu aliskiren 150 mg sau amlodipină 5 mg în monoterapie.

Un pacient care prezintă reacții adverse care conduc la limitarea dozei la administrarea oricărui component în monoterapie poate trece la Rasilamlo conținând o doză mai mică din acel component pentru a atinge scăderi ale tensiunii arteriale similare.

Mărirea treptată a dozei individuale a fiecăruia dintre cele două componente poate fi recomandată înaintea trecerii la combinația fixă. Când este adecvat din punct de vedere clinic și conform cu dozele menționate mai sus, poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG 89-60 ml/min și 1,73 m², respectiv 59-30 ml/min și 1,73 m², vezi pct. 4.4 și 5.2). Rasilamlo nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²).

Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite recomandări privind dozele de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă; prin urmare, se va proceda cu precauție la administrarea Rasilamlo la pacienți cu insuficiență hepatică.

Pacienți vârstnici (65 ani și peste)

Există o experiență limitată privind administrarea Rasilamlo, mai ales la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste această vârstă. Prin urmare, trebuie avută o grijă specială la acești pacienți. Doza inițială recomandată de aliskiren la pacienții vârstnici este de 150 mg. Nu se observă nicio reducere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale în urma măririi dozei la 300 mg la majoritatea pacienților vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rasilamlo la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Rasilamlo este contraindicat la copiii cu vârsta între 0 și sub 2 ani și nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta între 2 și sub 6 ani, date fiind aspectele privind siguranța determinate de posibila supraexpunere la aliskiren (vezi pct. 4.3, 4.4, 5.2 și 5.3).

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Rasilamlo trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Trebuie evitată administrarea concomitentă cu suc de fructe și/sau cu băuturi conținând extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante) (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau alți derivați de dihidropiridină.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi foarte potenți inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu, chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă a Rasilamlo cu un IECA sau un BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Hipotensiune severă.
- Șoc (inclusiv șoc cardiogenic).
- Obstrucția în calea de eiecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad ridicat).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut.
- Copii cu vârsta între 0 și sub 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.3).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Rasilamlo trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienți cu cardiopatie ischemică sau afecțiune cardiovasculară ischemică ar putea conduce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în criza hipertensivă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La persoanele susceptibile, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost combinate medicamente care afectează acest sistem (vezi pct. 5.1). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a aliskirenului cu un IECA sau un BRA. Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Insuficiență cardiacă

Blocanții canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece aceștia pot crește riscul viitoarelor evenimente cardiovasculare și al mortalității.

Nu sunt disponibile date privind mortalitatea și morbiditatea pentru aliskiren la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1).

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid sau torasemid (vezi pct. 4.5).

Risc de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice

Hipotensiunea arterială simptomatică poate apărea după începerea tratamentului cu Rasilamlo în următoarele cazuri:

- Pacienți cu depleție lichidiană marcată sau pacienți cu depleție sodică (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice) sau
- Utilizarea concomitentă a aliskiren cu alți agenți care acționează asupra SRAA.

Depleția lichidiană sau sodică trebuie corectată înainte de administrarea Rasilamlo sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală. La pacienții cu hipertensiune necomplicată tratată cu Rasilamlo în cadrul studiilor controlate pe termen scurt, incidența hipotensiunii a fost redusă (0,2%).

Insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice, nu s-a investigat aliskiren la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatinemie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau valoarea estimată a RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipertensiune renovasculară. Rasilamlo nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$).

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, este necesară prudență la administrarea Rasilamlo în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum ar fi hipovolemie (de exemplu, din cauza pierderii de sânge, diareei severe sau prelungite, vărsăturilor prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

În cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi exacerbate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Trebuie manifestată prudență la administrarea Rasilamlo la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Stenoza valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților care suferă de stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Rasilamlo la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, există un risc crescut de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută, când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții anafilactice și angioedem

Au fost observate reacții anafilactice în timpul tratamentului cu aliskiren în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocați ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocați ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA (vezi pct. 4.8).

Este necesară o atenție deosebită la pacienții cu predispoziție spre hipersensibilitate.

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apar reacții anafilactice sau angioedem, Rasilamlo trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. Pacienților trebuie să li se solicite să raporteze medicului orice semne care sugerează reacții alergice, mai ales dificultate la respirație sau înghițire, umflare a feței, extremităților, ochilor, buzelor sau limbii. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalină. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii.

Copii și adolescenți

Aliskiren este un substrat al *glicoproteinei P* (P-gp). Există posibilitatea unei supraexpunerii la aliskiren la copiii care au un sistem imatur al transportorilor P-gp. Nu poate fi determinată vârsta la care sistemul de transportori este maturizat (vezi pct. 5.2 și 5.3). Prin urmare, Rasilamlo este contraindicat la copiii cu vârsta între 0 și sub 2 ani și nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta între 2 și sub 6 ani.

Sunt disponibile date limitate de siguranță provenind dintr-un studiu farmacocinetic privind administrarea aliskirenului la 39 copii hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani (vezi pct. 4.8 and 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Rasilamlo

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente cu Rasilamlo. Prin urmare, informațiile privind interacțiunile cu alte medicamente care sunt cunoscute pentru substanțele active individuale sunt furnizate în această secțiune.

Administrarea concomitentă a aliskirenului și amlodipinei nu conduce la modificări semnificative ale expunerii farmacocinetice la starea de echilibru (ASC) și ale concentrației maxime ($C_{\max}$) a niciuneia dintre componente la voluntarii sănătoși.

Informații privind interacțiunile aliskirenului

Administrarea concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3)

- Inhibitori potenți ai P-gp

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește $C_{\max}$ a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazol (100 mg) crește ASC și $C_{\max}$ ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a aliskiren și a inhibitorilor potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nerecomandată (vezi pct. 4.2)

- Suc de fructe și băuturi care conțin extracte din plante

Consumul de suc de fructe împreună cu aliskiren a determinat o scădere a ASC și $C_{\max}$ ale aliskirenului. Administrarea concomitentă a sucului de grepfrut cu aliskiren 150 mg a determinat o reducere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a determinat o scădere cu 38% a ASC a aliskirenului. Administrarea concomitentă a sucului de portocale sau mere cu aliskiren 150 mg a dus la o scădere cu 62% a ASC a aliskiren, respectiv la o scădere cu 63% a ASC a aliskiren. Această scădere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic de către componentele sucului de fructe la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, sucul de fructe nu trebuie consumat împreună cu Rasilamlo. Efectul băuturilor care conțin extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante) asupra absorbției aliskirenului nu a fost investigat. Cu toate acestea, compușii care pot inhiba captarea aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic sunt frecvent prezenți în fructe, legume și multe alte produse din plante. Prin urmare, băuturile care conțin extracte din plante, inclusiv ceaiurile din plante nu trebuie administrate împreună cu Rasilamlo.

Blocarea dublă a SRAA la administrarea aliskiren, BRA sau IECA

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a IECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Este necesară precauție la administrarea concomitentă

- *Interacțiuni cu glicoproteina P*

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren (vezi pct. 5.2). În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Cu toate că acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatice. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

- *Inhibitori moderați ai P-gp*

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a determinat o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studii clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol crește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

- *Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului*

Administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă este considerată necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență.

- *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)*

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskirenul administrat concomitent cu AINS poate determina o deteriorare și mai marcată a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, este necesară prudență la asocierea aliskirenului cu un AINS, în special la pacienți vârstnici.

- *Furosemid și torasemid*

Administrarea orală concomitentă de aliskiren și furosemid nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii aliskirenului, dar a scăzut expunerea la furosemid cu 20-30% (efectul aliskirenului asupra furosemidului administrat intramuscular sau intravenos nu a fost investigat). După administrarea mai multor doze de furosemid (60 mg/zi) administrat concomitent cu aliskiren (300 mg/zi) la pacienții cu insuficiență cardiacă, eliminarea sodiului prin urină și volumul de urină au fost scăzute în primele 4 ore cu 31%, respectiv 24%, comparativ cu furosemid administrat în monoterapie. Masa corporală medie a pacienților tratați concomitent cu furosemid și aliskiren 300 mg (84,6 kg) a fost mai mare decât masa corporală a pacienților tratați cu furosemid în monoterapie (83,4 kg). Au fost observate mici modificări ale farmacocineticii furosemidului la administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg/zi.

Datele clinice disponibile nu au evidențiat faptul că au fost administrate doze mai mari de torasemid după administrarea concomitentă cu aliskiren. Se cunoaște că eliminarea torasemidului pe cale renală este mediată de transportori ai anionilor organici (OAT). Aliskiren este eliminat într-o măsură minimă pe cale renală și numai 0,6% din doza de aliskiren este recuperată în urină după administrarea orală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că aliskirenul este un substrat al polipeptidei 1A2 (OATP1A2) transportoare de anioni organici (vezi indicația privind inhibitorii polipeptidei (OATP) transportoare de anioni organici), aliskirenul are potențialul de a reduce expunerea plasmatică la torasemid printr-o interferență cu procesul de absorbție.

Prin urmare, la pacienții tratați concomitent cu aliskiren și furosemid sau torasemid cu administrare orală, se recomandă monitorizarea efectelor furosemidului sau torasemidului la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid, torasemid sau aliskiren pentru a evita modificări ale volumului lichidului extracelular și eventuale situații de supraîncărcare lichidiană (vezi pct. 4.4).

- *Warfarină*

Nu au fost evaluate efectele aliskiren asupra farmacocineticii warfarinei.

- *Interacțiuni cu alimente*

S-a demonstrat că mesele (cu un conținut scăzut sau crescut de lipide) reduc considerabil absorbția aliskirenului (vezi pct. 4.2). Datele clinice disponibile nu sugerează niciun efect aditiv al diverselor tipuri de alimente și/sau băuturi, cu toate acestea potențialul unei biodisponibilități scăzute a aliskirenului din cauza acestui efect aditiv nu a fost studiat și, prin urmare, nu poate fi exclus. Trebuie evitată administrarea concomitentă a aliskiren cu suc de fructe sau băuturi care conțin extracte din plante, inclusiv ceaiuri din plante.

Fără interacțiuni

- Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice cu aliskiren se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, alopurinol, isosorbid-5-mononitrat și hidroclorotiazidă. Nu s-au identificat interacțiuni.
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu metformin ($\downarrow$ 28%), amlodipină ($\uparrow$ 29%) sau cimetidină ($\uparrow$ 19%) a determinat modificări ale $C_{\max}$ sau ASC ale aliskirenului între 20% și 30%. În cazul administrării concomitente cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și $C_{\max}$ ale aliskirenului au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de aliskirenului nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei de aliskirenului sau a acestor medicamente administrate concomitent.
- Biodisponibilitatea digoxinei și verapamilului poate fi ușor scăzută de către aliskiren.

- *Interacțiuni cu CYP450*

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni determinate de efectul inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Cu toate acestea, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitorii ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi și alte referințe privind P-gp la pct. 4.5).

- *Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi*

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și $C_{\max}$ ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%. În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității aliskiren. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea aliskirenului.

- *Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP)*

Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de fructe).

Informații privind interacțiunile amlodipinei

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

- *Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

- *Inductori CYP3A4*

Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei.

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.

- *Suc de grepfrut*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

- *Dantrolen (administrat perfuzabil)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienții cu predispoziție pentru hipertermie malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efectele amlodipinei asupra medicamentelor

- Efectele amlodipinei de reducere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente antihipertensive.
- Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

Fără interacțiuni

- În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase, amlodipina nu a afectat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepția la bărbați și femei

Profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu Rasilamlo trebuie să informeze femeile cu potențial fertil cu privire la riscul posibil care apare în timpul sarcinii. Trebuie efectuată o trecere la un tratament adecvat alternativ antihipertensiv înaintea apariției unei sarcini planificate deoarece Rasilamlo nu trebuie utilizat la femei care intenționează să rămână însărcinate.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la femeile gravide. Aliskiren nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra SRAA au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Ca în cazul oricărui medicament care acționează direct asupra SRAA, aliskiren nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Nu a fost stabilită siguranța amlodipinei în cazul sarcinilor la om. Studiile privind reproducerea la șobolani au arătat absența toxicității, cu excepția întârzierii datei la care a avut loc nașterea și duratei prelungite a travaliului la om (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai când nu există o alternativă mai sigură și când boala însăși este mai riscantă pentru mamă și făt.

Rasilamlo nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină. Rasilamlo este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Dacă sarcina este identificată în timpul terapiei, tratamentul cu Rasilamlo trebuie oprit în consecință cât mai repede posibil.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aliskiren și/sau amlodipina se excretă în laptele uman. Aliskiren a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Deoarece există informații insuficiente/limitate privind excreția aliskirenului și amlodipinei în laptele uman sau animal, nu poate fi exclus un risc asupra nou-născuților/sugarilor. Prin urmare, nu este recomandabil ca femeile care alăptează să utilizeze Rasilamlo.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Rasilamlo având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea cu referire la utilizarea Rasilamlo.

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Fertilitatea șobolanilor nu a fost afectată în cazul administrării de aliskiren la doze de până la 250 mg/kg și pe zi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament cu Rasilamlo, ocazional pot apărea amețeală sau somnolență.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții care iau amlodipină suferă de amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, le poate fi afectată capacitatea de a reacționa.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Rasilamlo prezentat mai jos se bazează pe studii clinice efectuate cu privire la Rasilamlo și pe profilul de siguranță cunoscut al componentelor individuale ale aliskirenului și amlodipinei. Informațiile privind siguranța pentru Rasilamlo la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste această vârstă sunt limitate.

Cele mai frecvente reacții adverse pentru Rasilamlo sunt hipotensiunea și edemul periferic. Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Rasilamlo (aliskiren și amlodipină) și incluse în lista reacțiilor adverse sub formă de tabel pot apărea la administrarea Rasilamlo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse sunt enumerate după frecvență, cele mai frecvente fiind menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse observate la administrarea Rasilamlo sau la administrarea în monoterapie a uneia sau a ambelor dintre cele două componente sunt incluse în tabelul de mai jos. În tabelul de mai jos este prezentată frecvența cea mai mare a reacțiilor adverse observate la administrarea a mai mult de o componentă din combinația în doză fixă.

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Leucopenie ^{am} , trombocitopenie ^{am}
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Reacții anafilactice ^a , reacții de hipersensibilitate ^a
Foarte rare	Reacții alergice ^{am}
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie ^{am}
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Insomnie ^{am} , modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate) ^{am} , depresie ^{am}
Rare	Confuzie ^{am}
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Somnolență ^{am} , cefalee (mai ales la începutul tratamentului) ^{am}
Mai puțin frecvente	Tremor ^{am} , disgeuzie ^{am} , sincopă ^{am} , hipoestezie ^{am} , parestezie ^{am}
Foarte rare	Hipertonie ^{am} , neuropatie periferică ^{am}
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Tulburare vizuală (inclusiv diplopie) ^{am}
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus ^{am}
Cu frecvență necunoscută	Vertij ^a
Tulburări cardiace	
Frecvente	Amețeli ^{a,am} , palpitații ^{a,am} , edem periferic ^{c,a,am*}
Foarte rare	Infarct miocardic ^{am} , aritmie (inclusiv bradicardie), tahicardie ventriculară și fibrilație atrială) ^{am}
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hiperemie facială tranzitorie ^{am} , hipotensiune arterială ^{c,a,am}
Foarte rare	Vasculită ^{am}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee ^{am} , rinită ^{am} , tuse ^{a,am}
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Diaree ^{a, am} , discomfort abdominal ^{am} , greață ^{a, am}
Mai puțin frecvente	Vărsături ^{a, am} , dispepsie ^{am} , modificarea obiceiurilor intestinale (inclusiv diaree și constipație) ^{am} , xerotomie ^{am}
Foarte rare	Pancreatită ^{am} , gastrită ^{am} , hiperplazie gingivală ^{am}

Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare	Hepatită ^{a,am} , icter ^{a,am} , creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice (majoritatea caracteristice colestazei) ^{am}
Cu frecvență necunoscută	Tulburare hepatică ^{a,**} , insuficiență hepatică ^{a,***}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens Johnson ^a , necroliză epidermică toxică (NET) ^a , reacții la nivelul mucoasei bucale ^a , erupții cutanate tranzitorii ^{a,am} , prurit ^{a,am} , urticarie ^{a,am} , alopecie ^{am} , purpura ^{am} , decolorarea pielii ^{am} , hiperhidroză ^{am} , exantem ^{am}
Rare	Angioedem ^a , eritem ^a
Foarte rare	Eritem polimorf ^{am} , dermatită exfoliativă ^{am} , sindromul Stevens-Johnson ^{am} , edem Quincke ^{am} , fotosensibilitate ^{am}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Artralgie ^{a,am} , edemul gleznelor ^{am}
Mai puțin frecvente	Mialgie ^{am} , spasm muscular ^{am} , dorsalgie ^{am}
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută ^a , insuficiență renală ^a , tulburări de micțiune ^{am} , nicturie ^{am} , frecvență urinară crescută ^{am}
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Impotență ^{am} , ginecomastie ^{am}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Fatigabilitate ^{am}
Mai puțin frecvente	Durere toracică ^{am} , astenie ^{am} , durere ^{am} , stare generală de rău ^{am}
Investigații diagnostice	
Frecvente	Hiperkaliemie ^a
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice ^a , creștere ponderală ^{am} , scădere ponderală ^{am}
Rare	Concentrație scăzută a hemoglobinei ^a , valoare scăzută a hematocritului ^a , valori crescute ale creatininei sanguine ^a
Cu frecvență necunoscută	Hiponatremie ^a

^c Reacție adversă observată la administrarea Rasilamlo;

^a Reacție adversă observată la administrarea aliskiren în monoterapie;

^{am} Reacție adversă observată la administrarea amlodipinei în monoterapie;

* Edemul periferic este o reacție adversă cunoscută, dependentă de doză, a amlodipinei și a fost, de asemenea, raportat la administrarea tratamentului cu aliskiren în experiența de după punerea pe piață. Cea mai frecventă reacție adversă raportată privind Rasilamlo în cadrul studiilor clinice a fost edemul periferic, care a apărut cu o frecvență mai mică sau egală cu cea corespunzătoare dozelor de amlodipină, dar cu o frecvență mai mare decât cea a aliskirenului.

** Cazuri izolate de tulburare hepatică, cu simptome clinice și dovezi de laborator ale unei disfuncții hepatice mai marcate;

*** Inclusiv un caz de „insuficiență hepatică fulminantă” raportată în experiența de după punerea pe piață, pentru care relația cauzală cu aliskirenul nu poate fi exclusă.

Informații suplimentare privind componentele individuale

Pot apărea alte reacții adverse raportate anterior cu privire la componentele individuale la administrarea Rasilamlo chiar dacă nu sunt observate în studiile clinice.

Aliskiren

Descrierea anumitor reacții adverse:

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice și angioedemul.

În studiile clinice controlate, angioedemul și reacțiile de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren în procente comparabile cu tratamentul cu placebo sau comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează angioedemul (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au prezentat antecedente ale angioedemului sau simptome care au sugerat existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu administrarea altor medicamente care pot cauza apariția angioedemului, inclusiv blocați ai SRAA (IECA sau BRA).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA.

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedemului (în special dificultăți ale respirației sau deglutiției, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflarea feței, extremităților, ochilor, buzelor și/sau limbii, amețeli) pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

Investigații

În studiile clinice controlate, modificări relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de aliskiren. În studiile clinice asupra pacienților hipertensivi, aliskiren nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra valorii colesterolului total, valorii colesterolului lipoproteinic cu densitate mare (HDL-C), valorii à jeun de trigliceride, valorii à jeun de glucoză sau acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul: S-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv, 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte medicamente care acționează asupra SRAA, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi exacerbate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor limitate privind siguranța, disponibile dintr-un studiu referitor la farmacocinetica tratamentului cu aliskiren, la 39 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârste cuprinse între 6-17 ani, se anticipează că frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie similare celor observate la adulții hipertensivi. În ce privește alți blocanți SRAA, cefaleea este o reacție adversă frecventă la copiii și adolescenții tratați cu aliskiren.

Amlodipină

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul de Rasilamlo. Cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului și amlodipinei.

La administrarea aliskirenului, cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

La administrarea amlodipinei, datele disponibile sugerează faptul că supradoza brută poate conduce la vasodilatare periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, au fost raportate hipotensiune sistemică marcată și, probabil, prelungită, inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Tratament

În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică la administrarea Rasilamlo, trebuie inițiat un tratament de susținere.

Hipotensiunea semnificativă din punct de vedere clinic cauzată de supradoza de amlodipină necesită măsuri cardiovasculare active de susținere, inclusiv monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, creșterea extremităților și atenție la volumul de lichide circulatorii și a volumului de urină eliminat.

Un medicament vasoconstrictor poate fi util la refacerea tonusului vascular și tensiunii arteriale cu condiția să nu existe contraindicații cu privire la utilizarea acestuia. Administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu poate fi benefică pentru inversarea efectelor blocadei canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntari sănătoși, utilizarea cărbunelui până la 2 ore de la administrarea amlodipinei 10 mg s-a dovedit a reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă de proteine în mare măsură, probabil că dializa nu va fi utilă.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (<2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; inhibitori ai reninei, codul ATC: C09XA53

Rasilamlo combină doi compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienți cu hipertensiune esențială: aliskiren aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, iar amlodipina aparține clasei antagoniștilor de calciu.

Rasilamlo

Utilizarea tratamentului combinat cu aliskiren și amlodipină este generată de acțiunile acestor două medicamente asupra sistemelor diferite, dar complementare, care reglează tensiunea arterială. Blocanții canalelor de calciu acționează pentru a împiedica influxul de calciu în celulele mușchilor netezi vasculari de la nivelul pereților vaselor, astfel împiedicând contracția și vasoconstricția celulelor mușchilor netezi. Inhibitorii reninei suprimă activitatea enzimatică a reninei, și astfel blochează formarea angiotensinei II, molecula efectorie (cu efectul cel mai puternic) majoră a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). Angiotensina II conduce la vasoconstricție și reabsorbția sodiului și apei. Astfel, amlodipina inhibă direct vasoconstricția și reduce rezistența vasculară, în timp ce aliskirenul, controlând producția de angiotensină II, poate, de asemenea, să inhibe vasoconstricția, schimbând în plus echilibrul apei și sodiului către nivelurile necesare condițiilor normotensive. Acțiunea combinată a aliskirenului și amlodipinei asupra acestor doi factori centrali care ajustează tensiunea arterială (vasoconstricția și efecte hipertensive mediate de SRAA) are ca rezultat efecte antihipertensive mai eficace decât cele observate la administrarea în monoterapie.

Rasilamlo a fost studiat în cadrul unui număr de studii active și controlate placebo și studii pe termen lung care au inclus un total de 5570 pacienți hipertensivi cu hipertensiune ușoară până la moderată (tensiunea arterială diastolică între 90 mmHg și 109 mmHg).

La pacienți hipertensivi care nu sunt controlați cu monoterapiile componente, administrarea unei doze zilnice de Rasilamlo a asigurat reduceri semnificative din punct de vedere clinic, dependente de doză, atât în ce privește tensiunea arterială sistolică și diastolică.

Când se administrează la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat de aliskiren sau amlodipină, Rasilamlo conduce la reduceri mai mari ale tensiunii arteriale după o săptămână de tratament decât monoterapiile componente, iar un efect aproape maxim este obținut după patru săptămâni de tratament.

În cadrul unui studiu la 820 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu aliskiren 300 mg, combinația aliskiren/amlodipină 300 mg/10 mg a condus la reduceri ale tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice la 18,0/13,1 mmHg, care au fost semnificativ mai mari din punct de vedere statistic decât aliskiren 300 mg administrat în monoterapie. Combinația la o doză de 300 mg/5 mg a evidențiat, de asemenea, o reducere a tensiunii arteriale semnificativ mai mare din punct de vedere statistic decât cea determinată de aliskiren 300 mg administrat în monoterapie. Într-o subgrupă de 584 pacienți, combinația de aliskiren/amlodipină a determinat reduceri medii suplimentare ale tensiunii sistolice/diastolice de 7,9/4,8 mmHg și 11,7/7,7 mmHg pentru concentrațiile 300/5 mg, respectiv 300/10 mg în comparație cu aliskiren 300 mg (subgrupa cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferență a tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

În cadrul unui studiu la 847 de pacienți randomizați care nu au fost receptivi în mod adecvat la tratamentul cu 10 mg, combinația aliskiren/amlodipină 150 mg/10 mg și 300 mg/10 mg a condus la reduceri ale tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice de 11,0/9,0 mmHg, respectiv 14,4/11,0 mmHg, care au fost statistic mai mari decât cele ale determinate de amlodipină 10 mg administrată în monoterapie. Într-o subgrupă de 549 pacienți, combinația de aliskiren/amlodipină a determinat reduceri medii suplimentare ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 4,0/2,2 mmHg și 7,6/4,7 mmHg pentru concentrațiile 150/10 mg, respectiv 300/10 mg în comparație cu amlodipină 10 mg (subgrupa cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferență a TAS ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

În cadrul unui studiu la 545 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu 5 mg amlodipină, combinația de aliskiren 150 mg/amlodipină 5 mg a condus la o mai mare reducere a tensiunii arteriale mai mare decât la pacienții care au rămas pe tratament cu amlodipină 5 mg.

În cadrul unui studiu, cu durata de 8 săptămâni, randomizat, dublu orb, controlat placebo, cu grupuri paralele factoriale, la 1688 pacienți randomizați, cu hipertensiune ușoară până la moderată, tratamentul cu Rasilamlo la doze de la 150 mg/5 mg la 300 mg/10 mg a determinat reduceri medii semnificative din punct de vedere clinic, dependente de doză (sistolice/diastolice), variind între 20,6/14,0 mmHg, respectiv 23,9/16,5 mmHg, comparativ cu 15,4/10,2 mmHg pentru aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg pentru amlodipină 10 mg și 6,8/5,4 mmHg la administrarea de placebo la o populație de pacienți cu tensiune arterială inițială medie de 157,3/99,7 mmHg. Acestea au fost semnificative din punct de vedere statistic față de placebo și aliskiren la toate dozele. Reducerile tensiunii arteriale la administrarea combinației s-au menținut pe întregul interval orar de 24 de ore. Într-un subset de 1069 pacienți, Rasilamlo a determinat reduceri medii ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) care au variat între 20,6/13,6 mmHg și 24,2/17,3 mmHg (subgrupa de pacienți fără valori aberante, definite ca TAS ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

Siguranța Rasilamlo a fost evaluată în studii cu durata de până la un an.

Efectele Rasilamlo asupra mortalității de toate cauzele și din cauze cardiovasculare și asupra morbidității cardiovasculare și deteriorării organelor țintă sunt, în prezent, necunoscute.

Rasilamlo a fost administrat la peste 2800 de pacienți din cadrul studiilor clinice finalizate, inclusiv 372 de pacienți timp de un an sau mai mult. Tratamentul cu Rasilamlo la doze de până la 300 mg/10 mg a avut o incidență totală a evenimentelor adverse similară administrării componentelor în monoterapie. Incidența evenimentelor adverse nu a evidențiat vreo asociere cu sexul, vârsta, indicele de masă corporală, rasa sau etnia. Nu au existat reacții adverse noi care să fi avut loc în mod special la administrarea Rasilamlo pe lângă cele cunoscute ca fiind asociate cu monoterapiile individuale. În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat la 1688 de pacienți cu hipertensiune ușoară sau moderată, încetarea tratamentului din cauza unui eveniment advers clinic a avut loc la 1,7% dintre pacienții tratați cu Rasilamlo față de 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în administrare orală.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte medicamente care inhibă SRAA (IECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskiren a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi, administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de dozare de 24 ore (menținând beneficiul în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. Aproximativ 85% până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Aliskiren a fost studiat la 1864 pacienți cu vârste de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârste de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu aliskiren au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, inclusiv IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCTZ), aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCTZ 25 mg după 12 săptămâni de tratament.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru aliskiren adăugat la tratamentul cu diureticul hidroclorotiazidă și beta-blocantul atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Aliskiren a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni împreună cu terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni, monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, conform cu faptul că aliskiren este non-inferior ramipril la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică au fost statistic semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea regimului de tratament cu ramipril decât la administrarea regimului de tratament cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea regimului de tratament cu aliskiren decât la administrarea regimului de tratament cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici (≥ 65 ani) și foarte vârstnici (30% ≥ 75 ani), aliskiren administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a condus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) când este comparat cu placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea de 300 mg aliskiren comparativ cu 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

Nu au existat manifestări de hipotensiune arterială în urma primei doze și niciun efect asupra pulsului, la pacienții tratați în studii clinice controlate. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu aliskiren în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă ($< 1\%$) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

În cadrul unui studiu cu durata de 36 de săptămâni, la 820 de pacienți cu disfuncție ischemică ventriculară stângă, nu au fost detectate modificări privind remodelarea ventriculară, evaluată, în principal, după volumul ventricular stâng, la administrarea aliskiren comparativ cu placebo suplimentar tratamentului de fond.

Ratele combinate de deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată au fost similare în grupul cărui i s-a administrat aliskiren comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo. Cu toate acestea, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren, a existat o rată semnificativ mai mare de hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG <60 ml/min și 1,73 m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele finale ale studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,097 în favoarea placebo (95,4% interval de încredere: 0,987, 1,218, bilateral p=0,0787). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo (38,2% comparativ cu 30,3%). Mai ales, s-a observat o creștere a incidenței disfuncției renale (14,5% comparativ cu 12,4%), hiperkaliemie (39,1% comparativ cu 29,0%), reacții asociate hipotensiunii arteriale (19,9% comparativ cu 16,3%) și accidentelor vasculare cerebrale care reprezintă criterii finale (3,4% comparativ cu 2,7%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

Aliskiren 150 mg (doza fiind crescută la 300 mg dacă a fost tolerată) adăugat tratamentului convențional a fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, la 1639 pacienți cu fracție redusă de ejeție, spitalizați pentru un episod de insuficiență cardiacă acută (clasa NYHA III–IV), stabili hemodinamic la momentul inițial. Criteriul de evaluare final principal a fost decesul din cauze cardiovasculare sau respitalizare din cauza insuficienței cardiace în termen de 6 luni; criteriile de evaluare finale secundare au fost evaluate în termen de 12 luni.

Studiul nu a evidențiat niciun beneficiu al aliskirenului când a fost administrat suplimentar tratamentului standard pentru insuficiență cardiacă acută și niciun risc crescut de evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat. Rezultatele studiului indică un efect non-semnificativ al aliskirenului, cu un raport de risc de 0,92 (95% interval de încredere: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren comparativ cu placebo). Au fost raportate efecte diferite ale tratamentului cu aliskiren pentru mortalitatea totală în interval de 12 luni în funcție de stadiul diabetului zaharat. În cadrul subgrupului de pacienți cu diabet zaharat, raportul de risc a fost de 1,64 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 1,15-2,33), în condițiile în care raportul de risc din cadrul subgrupului de pacienți fără diabet zaharat a fost de 0,69 în favoarea aliskirenului (95% interval de încredere: 0,50-0,94); valoare p a interacțiunii = 0,0003. S-au observat o incidență crescută a hiperkalemiei (20,9% comparativ cu 17,5%), insuficienței renale (16,6% comparativ cu 12,1%) și hipotensiunii arteriale (17,1% comparativ cu 12,6%) în cadrul grupului cu aliskiren comparativ cu placebo, incidență care a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat.

În prezent, nu se cunosc efectele aliskiren asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Nu sunt disponibile date privind eficacitatea pe termen lung pentru aliskiren la pacienți cu insuficiență cardiacă.

Electrofiziologia cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Rasilamlo inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice.

Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocați ai canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac fără o influență semnificativă asupra dp/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic al ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu afectează funcția sinoatrială nodală sau de conducere atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu betablocante pacienților care suferă fie de hipertensiune arterială fie de angină, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografe.

Amlodipina a demonstrat efecte clinice benefice la pacienți cu angină stabilă cronică, angină vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență cardiacă

Blocații canalelor de calciu, inclusiv amlodipină, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă deoarece aceștia pot crește riscul evenimentelor cardiace și mortalității viitoare.

Utilizarea la pacienți cu hipertensiune

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a nivelului de lipide pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocați ai canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor ECA) ca terapii de primă linie față de terapia tiazid-diuretic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau mai mult au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, incluzând: infarct miocardic sau atac vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau documentarea altei afecțiuni cardiovasculare aterosclerotice (total 51,5%), diabet tip 2 (36,1%), lipoproteine cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent privind fumatul (21,9%).

Obiectivul primar a fost un compozit de boală coronariană fatală sau infarct miocardic non-fatal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind obiectivul primar între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: raport de risc (RR) 0,98, Interval de Încredere 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Dintre obiectivele secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui obiectiv final compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul cărui i s-a administrat clortalidonă (10,2% față de 7,7%, RR 1,38, Interval de Încredere 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Totuși, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă RR 0,96 Interval de Încredere 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rasilamlo la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială esențială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. La starea de echilibru, mesele cu conținut scăzut de lipide scad C_{max} cu 76% și ASC_{0-tau} cu 67% la pacienții hipertensivi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Transportori

S-au identificat MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ca fiind sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară în studiile preclinice privind aliskiren.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timul de înjumătățire mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin fecale (78%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Linearitate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a condus la o creștere de ~2,3 și 2,6 ori a ASC, respectiv a C_{max} . La starea de echilibru non-liniaritatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu privind farmacocinetica tratamentului cu aliskiren la 39 pacienți copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cărora li s-au administrat doze de 2 mg/kg sau 6 mg/kg aliskiren sub formă de granule (3,125 mg/comprimat), parametrii farmacocinetici au fost similari parametrilor caracteristici adulților. Rezultatele acestui studiu nu au sugerat faptul că vârsta, masa corporală sau sexul au efecte semnificative asupra expunerii sistemice la aliskiren (vezi pct. 4.2).

Rezultatele dintr-un studiu *in vitro* MDR1 pe țesut uman au sugerat un model al maturizării transportorului MDR1 (P-gp) dependent de vârstă și tipul de țesut. S-a observat o variabilitate individuală mare a nivelurilor de exprimare mRNA (până la 600 ori). Exprimarea hepatică MDR1 mRNA a fost semnificativ mai mică din punct de vedere statistic în mostre prelevate de la fetoși, nou-născuți și copii cu vârsta până la 23 luni.

Nu poate fi determinată vârsta la care sistemul de transportori este maturizat. Există posibilitatea unei supraexpunerii la aliskiren la copiii care au un sistem imatur al sistemului MDR1 (P-gp) (vezi „Transportori” de mai sus și pct. 4.2, 4.4 and 5.3).

Amlodipină

Absorbție

Administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a estimat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatiche.

Metabolizare și eliminare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi, cu 10% din compusul-mamă și 60% din metaboliți excretați în urină.

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile.

Linearitate

Amlodipina prezintă o farmacocinetică lineară în intervalul terapeutic de 5 mg și 10 mg.

Aliskiren/amlodipină

După administrarea orală a Rasilamlo, timpul mediu al concentrației plasmatiche maxime se situează într-un interval de 3 ore pentru aliskiren și 8 ore pentru amlodipină. Rata și mărimea absorbției Rasilamlo sunt similare à jeun cu cele ale aliskiren și amlodipinei când sunt administrate ca monoterapii individuale. Nu a fost efectuat pentru Rasilamlo niciun studiu privind bioechivalența în condițiile unui regim alimentar cu conținut redus de grăsimi.

Rezultatele unui studiu privind efectul alimentelor, utilizând o masă standard cu conținut ridicat de grăsimi împreună cu un comprimat în combinație fixă de 300 mg/10 mg au evidențiat faptul că alimentele reduc rata și mărimea absorbției aliskirenului din comprimatul în combinație fixă cu o intensitate a efectului similară cu cel al aliskirenului în monoterapie. Conform prezentării în monoterapie, alimentele nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei din comprimatul în combinație fixă.

Caracteristici la pacienți

Aliskiren

Aliskirenul este un tratament antihipertensiv eficace administrat o dată pe zi pacienților adulți, indiferent de sex, vârstă, indicele masei corporale și etnie.

ASC este cu 50% mai mare la vârstnici (>65 ani) decât la subiecții tineri. Sexul, greutatea corporală și etnia nu au influențe relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii aliskirenului.

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și $C_{\max}$ relative ale aliskirenului la subiecții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și în starea de echilibru. Aceste modificări observate însă nu s-au corelat cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Aliskiren nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și 1,73 m²).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a $C_{\max}$ de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost afectată semnificativ la pacienții cu boală hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă.

Amlodipină

Timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire prin eliminare. Creșterile ASC și timpul de înjumătățire prin eliminare la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă s-au situat la nivelurile așteptate pentru grupa de vârstă din acest studiu (vezi pct. 4.4).

A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la nivel populațional, la 74 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), cărora li s-au administrat doze de amlodipină între 1,25 mg și 20 mg, o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul oral specific (Cl/F) a fost de 22,5 l/oră respectiv de 27,4 l/oră la pacienți de sex masculin și de 16,4 l/oră respectiv 21,3 l/oră la pacienți de sex feminin. A fost observată o mare variabilitate a expunerii în rândul indivizilor. Datele raportate la copii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală.

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. Prin urmare, se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Aliskiren

Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu de 6 luni la șoareci transgenici. Nu s-a detectat potențial carcinogen. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecumului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Deși aliskirenul are potențial cunoscut de iritare, limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate *in vitro* și *in vivo*. Testele au inclus analize *in vitro* ale celulelor bacteriene și de mamifere și evaluări *in vivo* la șobolan.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au condus la expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (300 mg).

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției nervoase centrale, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritare locală și efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

Studii efectuate la animale tinere

A fost efectuat un studiu privind toxicitatea la doza repetată, la șobolani tineri, la 8 zile post-partum, timp de 4 săptămâni, cu doze de aliskiren de 30, 100 sau 300 mg/kg și zi. Au fost observate mortalitate acută ridicată (în interval de câteva ore) și morbiditate severă la 100 and 300 mg/kg și zi (de 2,3 și 6,8 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) în funcție de mg/m², la un pacient adult cu o masă corporală de 60 kg), fără a se putea stabili cauza decesului și fără semne sau simptome prealabile. Raportul dintre doza letală de 100 mg/kg și zi și nivelul de doze la care nu s-au observat reacții adverse de 30 mg/kg și zi este neașteptat de mic.

A fost efectuat un alt studiu privind toxicitatea la doza repetată, la șobolani tineri, la 14 zile post-partum, timp de 8 săptămâni, cu doze de aliskiren de 30, 100 sau 300 mg/kg și zi. S-a observat mortalitatea întârziată la administrarea de 300 mg/kg și zi (de 8,5 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) în funcție de mg/m², la un pacient adult cu o masă corporală de 60 kg), fără a se putea stabili cauza decesului.

Nu au fost observate efecte asupra comportamentului sau funcției de reproducere la șobolani tineri supraviețuitori.

Expunerea plasmatică la aliskiren (ASC) la șobolani cu vârsta de 8 zile a fost de aproape 4 ori mai mare decât la șobolani cu vârsta de 14 zile, la o doză de 100 mg/kg și zi. Expunerea plasmatică la aliskiren, la șobolani cu vârsta de 14 zile, a fost de 85 până la 387 ori mai mare decât la șobolani adulți cu vârsta de 64 zile.

A fost efectuat un studiu cu administrarea unei doze unice la șobolani tineri, cu vârsta de 14, 21, 24, 28, 31 sau 36 zile post-partum. Nu s-au observat mortalitate sau toxicitate semnificative. Expunerea plasmatică a fost de aproximativ 100 ori mai mare la șobolani cu vârsta de 14 zile și de 3 ori mai mare la șobolani cu vârsta de 21 zile comparativ cu șobolani adulți.

A fost efectuat un studiu mecanistic pentru a investiga relația dintre vârstă, expunerea la aliskiren și maturizarea expresiei MDR1 și OATP2 la șobolani. Rezultatele au evidențiat faptul că modificările asociate dezvoltării, determinate de expunerea la aliskiren, au fost corelate cu ontogeneza maturizării transportorilor la nivelul jejunului, ficatului, rinichilor și creierului.

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la șobolani, cu vârste de la 8 la 28 zile, după administrarea aliskiren 3 mg/kg. Clearance-ul aliskirenului a crescut dependent de vârstă. Clearance-ul la șobolani cu vârsta de 8 sau 14 zile a fost similar, dar, la aceste vârste, clearance-ul a fost de numai aproximativ 23% din clearance-ul la șobolani cu vârsta de 21 zile și 16% din clearance-ul la șobolani cu vârsta de 28 zile.

Aceste studii indică faptul că expunerea excesivă la aliskiren (>400 ori mai mare la șobolani în vârstă de 8 zile comparativ cu șobolani adulți) și toxicitatea acută ridicată la șobolani tineri sunt cauzate de imaturitatea MDR1, ceea ce sugerează faptul că, la pacienții copii și adolescenți cu MDR1 imatur, există un potențial de supraexpunere la aliskiren (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Amlodipină

Datele de siguranță pentru amlodipină sunt bine stabilite atât clinic, cât și non-clinic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoareci cărora li s-a administrat amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a obține doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale acestui medicament la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Rasilamlo

Studiile preclinice de siguranță au demonstrat că combinația de aliskiren și amlodipină a fost bine tolerată la șobolani. Datele rezultate din studiile privind toxicitatea orală la 2 și 13 săptămâni la șobolani au fost conforme cu cele privind aliskiren și amlodipina când ambele substanțe active sunt administrate în monoterapie. Nu au existat toxicități noi sau niveluri mărite de toxicitate care au fost asociate cu oricare dintre cele două componente.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Înveliș

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere PVC/PCTFE - Al:
18 luni

Blistere PA/Al/PVC - Al:
18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere cu calendar din PVC/policlorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56, 98 comprimate
Ambalaje colective conținând 280 comprimate (20 ambalaje de câte 14)

Blistere cu calendar din PVC/policlorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al:
Ambalaj unic conținând 30, 90 comprimate
Ambalaj doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) containing 56x1 comprimat
Ambalaje colective (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând 98x1 comprimat (2 ambalaje de câte 49x1)

Blistere cu calendar din PA/Al/PVC – Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56 comprimate
Ambalaje colective conținând 98 comprimate (2 ambalaje de câte 49) și 280 comprimate (20 ambalaje de câte 14)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/001-014

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 aprilie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat) și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat de culoare galben, convex, oval, cu o margine teșită, cu „T7” inscripționat pe o parte și „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rasilamlo este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu aliskiren sau amlodipină administrate fiecare separat în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Rasilamlo este de un comprimat pe zi.

Efectul antihipertensiv se manifestă în decurs de 1 săptămână și se apropie de valoarea maximă în aproximativ 4 săptămâni. Dacă tensiunea arterială rămâne necontrolată după 4 până la 6 săptămâni de tratament, doza poate fi crescută treptat până la maximum 300 mg aliskiren/10 mg amlodipină. Doza trebuie individualizată și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Rasilamlo poate fi administrat împreună cu alte medicamente antihipertensive, cu excepția utilizării în asocieră cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rată de filtrare glomerulară (RFG) <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Doze la pacienți care nu sunt controlați adecvat cu aliskiren sau amlodipină în monoterapie

Rasilamlo 150 mg/10 mg poate fi administrat la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu amlodipină 10 mg în monoterapie sau cu Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Un pacient care prezintă reacții adverse care conduc la limitarea dozei la administrarea oricărui component în monoterapie poate trece la Rasilamlo conținând o doză mai mică din acel component pentru a atinge scăderi ale tensiunii arteriale similare.

Mărirea treptată a dozei individuale a fiecăruia dintre cele două componente poate fi recomandată înaintea trecerii la combinația fixă. Când este adecvat din punct de vedere clinic și conform cu dozele menționate mai sus, poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG 89-60 ml/min și 1,73 m², respectiv 59-30 ml/min și 1,73 m², vezi pct. 4.4 și 5.2). Rasilamlo nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²).

Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite recomandări privind dozele de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă; prin urmare, se va proceda cu precauție la administrarea Rasilamlo la pacienți cu insuficiență hepatică.

Pacienți vârstnici (65 ani și peste)

Există o experiență limitată privind administrarea Rasilamlo, mai ales la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste această vârstă. Prin urmare, trebuie avută o grijă specială la acești pacienți. Doza inițială recomandată de aliskiren la pacienții vârstnici este de 150 mg. Nu se observă nicio reducere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale în urma măririi dozei la 300 mg la majoritatea pacienților vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rasilamlo la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Rasilamlo este contraindicat la copiii cu vârsta între 0 și sub 2 ani și nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta între 2 și sub 6 ani, date fiind aspectele privind siguranța determinate de posibila supraexpunere la aliskiren (vezi pct. 4.3, 4.4, 5.2 și 5.3).

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Rasilamlo trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Trebuie evitată administrarea concomitentă cu suc de fructe și/sau cu băuturi conținând extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante) (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau alți derivați de dihidropiridină.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi foarte potenți inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu, chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de Rasilamlo cu un IECA sau un BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Hipotensiune severă.
- Șoc (inclusiv șoc cardiogenic).
- Obstrucția în calea de eiecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad ridicat).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut.
- Copii cu vârsta între 0 și sub 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.3).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Rasilamlo trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienți cu cardiopatie ischemică sau afecțiune cardiovasculară ischemică ar putea conduce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în criza hipertensivă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La persoanele susceptibile, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost combinate medicamente care afectează acest sistem (vezi pct. 5.1). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a aliskirenului cu un IECA sau un BRA. Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Insuficiență cardiacă

Blocanții canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece aceștia pot crește riscul viitoarelor evenimente cardiovasculare și al mortalității.

Nu sunt disponibile date privind mortalitatea și morbiditatea pentru aliskiren la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1).

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid sau torasemid (vezi pct. 4.5).

Risc de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice

Hipotensiunea arterială simptomatică poate apărea după începerea tratamentului cu Rasilamlo în următoarele cazuri:

- Pacienți cu depleție lichidiană marcată sau pacienți cu depleție sodică (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice) sau
- Utilizarea concomitentă a aliskiren cu alți agenți care acționează asupra SRAA.

Depleția lichidiană sau sodică trebuie corectată înainte de administrarea Rasilamlo sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală. La pacienții cu hipertensiune necomplicată tratată cu Rasilamlo în cadrul studiilor controlate pe termen scurt, incidența hipotensiunii a fost redusă (0,2%).

Insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice, nu s-a investigat aliskiren la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatininemie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau valoarea estimată a RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipertensiune renovasculară. Rasilamlo nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$).

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, este necesară prudență la administrarea Rasilamlo în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum ar fi hipovolemie (de exemplu, din cauza pierderii de sânge, diareei severe sau prelungite, vărsăturilor prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

În cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi exacerbate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Trebuie manifestată prudență la administrarea Rasilamlo la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Stenoza valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților care suferă de stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Rasilamlo la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, există un risc crescut de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută, când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții anafilactice și angioedem

Au fost observate reacții anafilactice în timpul tratamentului cu aliskiren în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocați ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocați ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA (vezi pct. 4.8).

Este necesară o atenție deosebită la pacienții cu predispoziție spre hipersensibilitate.

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apar reacții anafilactice sau angioedem, Rasilamlo trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. Pacienților trebuie să li se solicite să raporteze medicului orice semne care sugerează reacții alergice, mai ales dificultate la respirație sau înghițire, umflare a feței, extremităților, ochilor, buzelor sau limbii. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalină. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii.

Copii și adolescenți

Aliskiren este un substrat al *glicoproteinei P* (P-gp). Există posibilitatea unei supraexpunerii la aliskiren la copiii care au un sistem imatur al transportorilor P-gp. Nu poate fi determinată vârsta la care sistemul de transportori este maturizat (vezi pct. 5.2 și 5.3). Prin urmare, Rasilamlo este contraindicat la copiii cu vârsta între 0 și sub 2 ani și nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta între 2 și sub 6 ani.

Sunt disponibile date limitate de siguranță provenind dintr-un studiu farmacocinetic privind administrarea aliskirenului la 39 copii hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani (vezi pct. 4.8 and 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Rasilamlo

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente cu Rasilamlo. Prin urmare, informațiile privind interacțiunile cu alte medicamente care sunt cunoscute pentru substanțele active individuale sunt furnizate în această secțiune.

Administrarea concomitentă a aliskirenului și amlodipinei nu conduce la modificări semnificative ale expunerii farmacocinetice la starea de echilibru (ASC) și ale concentrației maxime (C_{max}) a niciuneia dintre componente la voluntarii sănătoși.

Informații privind interacțiunile aliskirenului

Administrarea concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3)

- Inhibitori potenți ai P-gp

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește C_{max} a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazol (100 mg) crește ASC și C_{max} ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a aliskiren și a inhibitorilor potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nerecomandată (vezi pct. 4.2)

- Suc de fructe și băuturi care conțin extracte din plante

Consumul de suc de fructe împreună cu aliskiren a determinat o scădere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă a sucului de grepfrut cu aliskiren 150 mg a determinat o reducere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a determinat o scădere cu 38% a ASC a aliskirenului. Administrarea concomitentă a sucului de portocale sau mere cu aliskiren 150 mg a dus la o scădere cu 62% a ASC a aliskiren, respectiv la o scădere cu 63% a ASC a aliskiren. Această scădere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic de către componentele sucului de fructe la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, sucul de fructe nu trebuie consumat împreună cu Rasilamlo. Efectul băuturilor care conțin extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante) asupra absorbției aliskirenului nu a fost investigat. Cu toate acestea, compușii care pot inhiba captarea aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic sunt frecvent prezenți în fructe, legume și multe alte produse din plante. Prin urmare, băuturile care conțin extracte din plante, inclusiv ceaiurile din plante nu trebuie administrate împreună cu Rasilamlo.

Blocarea dublă a SRAA la administrarea aliskiren, BRA sau IECA

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a IECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Este necesară precauție la administrarea concomitentă

- *Interacțiuni cu glicoproteina P*

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren (vezi pct. 5.2). În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Cu toate că acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatice. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

- *Inhibitori moderați ai P-gp*

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a determinat o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studii clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol crește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

- *Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului*

Administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă este considerată necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență.

- *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)*

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskirenul administrat concomitent cu AINS poate determina o deteriorare și mai marcată a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, este necesară prudență la asocierea aliskirenului cu un AINS, în special la pacienți vârstnici.

- *Furosemid și torasemid*

Administrarea orală concomitentă de aliskiren și furosemid nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii aliskirenului, dar a scăzut expunerea la furosemid cu 20-30% (efectul aliskirenului asupra furosemidului administrat intramuscular sau intravenos nu a fost investigat). După administrarea mai multor doze de furosemid (60 mg/zi) administrat concomitent cu aliskiren (300 mg/zi) la pacienții cu insuficiență cardiacă, eliminarea sodiului prin urină și volumul de urină au fost scăzute în primele 4 ore cu 31%, respectiv 24%, comparativ cu furosemid administrat în monoterapie. Masa corporală medie a pacienților tratați concomitent cu furosemid și aliskiren 300 mg (84,6 kg) a fost mai mare decât masa corporală a pacienților tratați cu furosemid în monoterapie (83,4 kg). Au fost observate mici modificări ale farmacocineticii furosemidului la administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg/zi.

Datele clinice disponibile nu au evidențiat faptul că au fost administrate doze mai mari de torasemid după administrarea concomitentă cu aliskiren. Se cunoaște că eliminarea torasemidului pe cale renală este mediată de transportori ai anionilor organici (OAT). Aliskiren este eliminat într-o măsură minimă pe cale renală și numai 0,6% din doza de aliskiren este recuperată în urină după administrarea orală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că aliskirenul este un substrat al polipeptidei 1A2 (OATP1A2) transportoare de anioni organici (vezi indicația privind inhibitorii polipeptidei (OATP) transportoare de anioni organici), aliskirenul are potențialul de a reduce expunerea plasmatică la torasemid printr-o interferență cu procesul de absorbție.

Prin urmare, la pacienții tratați concomitent cu aliskiren și furosemid sau torasemid cu administrare orală, se recomandă monitorizarea efectelor furosemidului sau torasemidului la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid, torasemid sau aliskiren pentru a evita modificări ale volumului lichidului extracelular și eventuale situații de supraîncărcare lichidiană (vezi pct. 4.4).

- *Warfarină*

Nu au fost evaluate efectele aliskiren asupra farmacocineticii warfarinei.

- *Interacțiuni cu alimente*

S-a demonstrat că mesele (cu un conținut scăzut sau crescut de lipide) reduc considerabil absorbția aliskirenului (vezi pct. 4.2). Datele clinice disponibile nu sugerează niciun efect aditiv al diverselor tipuri de alimente și/sau băuturi, cu toate acestea potențialul unei biodisponibilități scăzute a aliskirenului din cauza acestui efect aditiv nu a fost studiat și, prin urmare, nu poate fi exclus. Trebuie evitată administrarea concomitentă a aliskiren cu suc de fructe sau băuturi care conțin extracte din plante, inclusiv ceaiuri din plante.

Fără interacțiuni

- Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice cu aliskiren se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, alopurinol, isosorbid-5-mononitrat și hidroclorotiazidă. Nu s-au identificat interacțiuni.
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu metformin ($\downarrow$ 28%), amlodipină ($\uparrow$ 29%) sau cimetidină ($\uparrow$ 19%) a determinat modificări ale $C_{\max}$ sau ASC ale aliskirenului între 20% și 30%. În cazul administrării concomitente cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și $C_{\max}$ ale aliskirenului au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de aliskirenului nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei de aliskirenului sau a acestor medicamente administrate concomitent.
- Biodisponibilitatea digoxinei și verapamilului poate fi ușor scăzută de către aliskiren.

- *Interacțiuni cu CYP450*

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni determinate de efectul inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Cu toate acestea, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitorii ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi și alte referințe privind P-gp la pct. 4.5).

- *Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi*

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și $C_{\max}$ ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%. În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității aliskiren. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea aliskirenului.

- *Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP)*

Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de fructe).

Informații privind interacțiunile amlodipinei

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

- *Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

- *Inductori CYP3A4*

Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei.

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.

- *Suc de grepfrut*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

- *Dantrolen (administrat perfuzabil)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asocierie cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienții cu predispoziție pentru hipertermie malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efectele amlodipinei asupra medicamentelor

- Efectele amlodipinei de reducere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente antihipertensive.

- Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

Fără interacțiuni

- În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase, amlodipina nu a afectat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepția la bărbați și femei

Profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu Rasilamlo trebuie să informeze femeile cu potențial fertil cu privire la riscul posibil care apare în timpul sarcinii. Trebuie efectuată o trecere la un tratament adecvat alternativ antihipertensiv înaintea apariției unei sarcini planificate deoarece Rasilamlo nu trebuie utilizat la femei care intenționează să rămână însărcinate.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la femeile gravide. Aliskiren nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra SRAA au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Ca în cazul oricărui medicament care acționează direct asupra SRAA, aliskiren nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Nu a fost stabilită siguranța amlodipinei în cazul sarcinilor la om. Studiile privind reproducerea la șobolani au arătat absența toxicității, cu excepția întârzierii datei la care a avut loc nașterea și duratei prelungite a travaliului la om (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai când nu există o alternativă mai sigură și când boala însăși este mai riscantă pentru mamă și făt.

Rasilamlo nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină. Rasilamlo este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Dacă sarcina este identificată în timpul terapiei, tratamentul cu Rasilamlo trebuie oprit în consecință cât mai repede posibil.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aliskiren și/sau amlodipina se excretă în laptele uman. Aliskiren a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Deoarece există informații insuficiente/limitate privind excreția aliskirenului și amlodipinei în laptele uman sau animal, nu poate fi exclus un risc asupra nou-născuților/sugarilor. Prin urmare, nu este recomandabil ca femeile care alăptează să utilizeze Rasilamlo.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Rasilamlo având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea cu referire la utilizarea Rasilamlo.

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Fertilitatea șobolanilor nu a fost afectată în cazul administrării de aliskiren la doze de până la 250 mg/kg și pe zi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament cu Rasilamlo, ocazional pot apărea amețeală sau somnolență.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții care iau amlodipină suferă de amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, le poate fi afectată capacitatea de a reacționa.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Rasilamlo prezentat mai jos se bazează pe studii clinice efectuate cu privire la Rasilamlo și pe profilul de siguranță cunoscut al componentelor individuale ale aliskirenului și amlodipinei. Informațiile privind siguranța pentru Rasilamlo la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste această vârstă sunt limitate.

Cele mai frecvente reacții adverse pentru Rasilamlo sunt hipotensiunea și edemul periferic. Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Rasilamlo (aliskiren și amlodipină) și incluse în lista reacțiilor adverse sub formă de tabel pot apărea la administrarea Rasilamlo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse sunt enumerate după frecvență, cele mai frecvente fiind menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse observate la administrarea Rasilamlo sau la administrarea în monoterapie a uneia sau a ambelor dintre cele două componente sunt incluse în tabelul de mai jos. În tabelul de mai jos este prezentată frecvența cea mai mare a reacțiilor adverse observate la administrarea a mai mult de o componentă din combinația în doză fixă.

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Leucopenie ^{am} , trombocitopenie ^{am}
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Reacții anafilactice ^a , reacții de hipersensibilitate ^a
Foarte rare	Reacții alergice ^{am}
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie ^{am}
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Insomnie ^{am} , modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate) ^{am} , depresie ^{am}
Rare	Confuzie ^{am}
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Somnolență ^{am} , cefalee (mai ales la începutul tratamentului) ^{am}
Mai puțin frecvente	Tremor ^{am} , disgeuzie ^{am} , sincopă ^{am} , hipoestezie ^{am} , parestezie ^{am}
Foarte rare	Hipertonie ^{am} , neuropatie periferică ^{am}
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Tulburare vizuală (inclusiv diplopie) ^{am}
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus ^{am}
Cu frecvență necunoscută	Vertij ^a
Tulburări cardiace	
Frecvente	Amețeli ^{a,am} , palpitații ^{a,am} , edem periferic ^{c,a,am*}
Foarte rare	Infarct miocardic ^{am} , aritmie (inclusiv bradicardie), tahicardie ventriculară și fibrilație atrială) ^{am}
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hiperemie facială tranzitorie ^{am} , hipotensiune arterială ^{c,a,am}
Foarte rare	Vasculită ^{am}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee ^{a,am} , rinită ^{am} , tuse ^{a,am}
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Diaree ^a , discomfort abdominal ^{am} , greață ^{a,am}
Mai puțin frecvente	Vărsături ^{a,am} , dispepsie ^{am} , modificarea obiceiurilor intestinale (inclusiv diaree și constipație) ^{am} , xerotomie ^{am}
Foarte rare	Pancreatită ^{am} , gastrită ^{am} , hiperplazie gingivală ^{am}

Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare	Hepatită ^{a,am} , icter ^{a,am} , creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice (majoritatea caracteristice colestazei) ^{am}
Cu frecvență necunoscută	Tulburare hepatică ^{a,**} , insuficiență hepatică ^{a,***}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens Johnson ^a , necroliză epidermică toxică (NET) ^a , reacții la nivelul mucoasei bucale ^a , erupții cutanate tranzitorii ^{a,am} , prurit ^{a,am} , urticarie ^{a,am} , alopecie ^{am} , purpura ^{am} , decolorarea pielii ^{am} , hiperhidroză ^{am} , exantem ^{am}
Rare	Angioedem ^a , eritem ^a
Foarte rare	Eritem polimorf ^{am} , dermatită exfoliativă ^{am} , sindromul Stevens-Johnson ^{am} , edem Quincke ^{am} , fotosensibilitate ^{am}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Artralgie ^{a,am} , edemul gleznelor ^{am}
Mai puțin frecvente	Mialgie ^{am} , spasm muscular ^{am} , dursalgie ^{am}
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută ^a , insuficiență renală ^a , tulburări de micțiune ^{am} , nicturie ^{am} , frecvență urinară crescută ^{am}
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Impotență ^{am} , ginecomastie ^{am}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Fatigabilitate ^{am}
Mai puțin frecvente	Durere toracică ^{am} , astenie ^{am} , durere ^{am} , stare generală de rău ^{am}
Investigații diagnostice	
Frecvente	Hiperkaliemie ^a
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice ^a , creștere ponderală ^{am} , scădere ponderală ^{am}
Rare	Concentrație scăzută a hemoglobinei ^a , valoare scăzută a hematocritului ^a , valori crescute ale creatininei sanguine ^a
Cu frecvență necunoscută	Hiponatremie ^a

^c Reacție adversă observată la administrarea Rasilamlo;

^a Reacție adversă observată la administrarea aliskiren în monoterapie;

^{am} Reacție adversă observată la administrarea amlodipinei în monoterapie;

* Edemul periferic este o reacție adversă cunoscută, dependentă de doză, a amlodipinei și a fost, de asemenea, raportat la administrarea tratamentului cu aliskiren în experiența de după punerea pe piață. Cea mai frecventă reacție adversă raportată privind Rasilamlo în cadrul studiilor clinice a fost edemul periferic, care a apărut cu o frecvență mai mică sau egală cu cea corespunzătoare dozelor de amlodipină, dar cu o frecvență mai mare decât cea a aliskirenului.

** Cazuri izolate de tulburare hepatică, cu simptome clinice și dovezi de laborator ale unei disfuncții hepatice mai marcate;

*** Inclusiv un caz de „insuficiență hepatică fulminantă” raportată în experiența de după punerea pe piață, pentru care relația cauzală cu aliskirenul nu poate fi exclusă.

Informații suplimentare privind componentele individuale

Pot apărea alte reacții adverse raportate anterior cu privire la componentele individuale la administrarea Rasilamlo chiar dacă nu sunt observate în studiile clinice.

Aliskiren

Descrierea anumitor reacții adverse:

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice și angioedemul.

În studiile clinice controlate, angioedemul și reacțiile de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren în procente comparabile cu tratamentul cu placebo sau comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează angioedemul (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au prezentat antecedente ale angioedemului sau simptome care au sugerat existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu administrarea altor medicamente care pot cauza apariția angioedemului, inclusiv blocați ai SRAA (IECA sau BRA).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA.

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedemului (în special dificultăți ale respirației sau deglutiției, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflarea feței, extremităților, ochilor, buzelor și/sau limbii, amețeli) pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

Investigații

În studiile clinice controlate, modificări relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de aliskiren. În studiile clinice asupra pacienților hipertensivi, aliskiren nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra valorii colesterolului total, valorii colesterolului lipoproteinic cu densitate mare (HDL-C), valorii la jeun de trigliceride, valorii la jeun de glucoză sau acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul: S-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv, 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte medicamente care acționează asupra SRAA, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi exacerbate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor limitate privind siguranța, disponibile dintr-un studiu referitor la farmacocinetica tratamentului cu aliskiren, la 39 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârste cuprinse între 6-17 ani, se anticipează că frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie similare celor observate la adulții hipertensivi. În ce privește alți blocanți SRAA, cefaleea este o reacție adversă frecventă la copiii și adolescenții tratați cu aliskiren.

Amlodipină

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul de Rasilamlo. Cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului și amlodipinei.

La administrarea aliskirenului, cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

La administrarea amlodipinei, datele disponibile sugerează faptul că supradoza brută poate conduce la vasodilatare periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, au fost raportate hipotensiune sistemică marcată și, probabil, prelungită, inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Tratament

În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică la administrarea Rasilamlo, trebuie inițiat un tratament de susținere.

Hipotensiunea semnificativă din punct de vedere clinic cauzată de supradoza de amlodipină necesită măsuri cardiovasculare active de susținere, inclusiv monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, creșterea extremităților și atenție la volumul de lichide circulatorii și a volumului de urină eliminat.

Un medicament vasoconstrictor poate fi util la refacerea tonusului vascular și tensiunii arteriale cu condiția să nu existe contraindicații cu privire la utilizarea acestuia. Administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu poate fi benefică pentru inversarea efectelor blocadei canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntari sănătoși, utilizarea cărbunelui până la 2 ore de la administrarea amlodipinei 10 mg s-a dovedit a reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă de proteine în mare măsură, probabil că dializa nu va fi utilă.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (<2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; inhibitori ai reninei, codul ATC: C09XA53

Rasilamlo combină doi compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienți cu hipertensiune esențială: aliskiren aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, iar amlodipina aparține clasei antagoniștilor de calciu.

Rasilamlo

Utilizarea tratamentului combinat cu aliskiren și amlodipină este generată de acțiunile acestor două medicamente asupra sistemelor diferite, dar complementare, care reglează tensiunea arterială. Blocanții canalelor de calciu acționează pentru a împiedica influxul de calciu în celulele mușchilor netezi vasculari de la nivelul pereților vaselor, astfel împiedicând contracția și vasoconstricția celulelor mușchilor netezi. Inhibitorii reninei suprimă activitatea enzimatică a reninei, și astfel blochează formarea angiotensinei II, molecula efectorie (cu efectul cel mai puternic) majoră a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). Angiotensina II conduce la vasoconstricție și reabsorbția sodiului și apei. Astfel, amlodipina inhibă direct vasoconstricția și reduce rezistența vasculară, în timp ce aliskirenul, controlând producția de angiotensină II, poate, de asemenea, să inhibe vasoconstricția, schimbând în plus echilibrul apei și sodiului către nivelurile necesare condițiilor normotensive. Acțiunea combinată a aliskirenului și amlodipinei asupra acestor doi factori centrali care ajustează tensiunea arterială (vasoconstricția și efecte hipertensive mediate de SRAA) are ca rezultat efecte antihipertensive mai eficace decât cele observate la administrarea în monoterapie.

Rasilamlo a fost studiat în cadrul unui număr de studii active și controlate placebo și studii pe termen lung care au inclus un total de 5570 pacienți hipertensivi cu hipertensiune ușoară până la moderată (tensiunea arterială diastolică între 90 mmHg și 109 mmHg).

La pacienți hipertensivi care nu sunt controlați cu monoterapiile componente, administrarea unei doze zilnice de Rasilamlo a asigurat reduceri semnificative din punct de vedere clinic, dependente de doză, atât în ce privește tensiunea arterială sistolică și diastolică.

Când se administrează la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat de aliskiren sau amlodipină, Rasilamlo conduce la reduceri mai mari ale tensiunii arteriale după o săptămână de tratament decât monoterapiile componente, iar un efect aproape maxim este obținut după patru săptămâni de tratament.

În cadrul unui studiu la 820 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu aliskiren 300 mg, combinația aliskiren/amlodipină 300 mg/10 mg a condus la reduceri ale tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice la 18,0/13,1 mmHg, care au fost semnificativ mai mari din punct de vedere statistic decât aliskiren 300 mg administrat în monoterapie. Combinația la o doză de 300 mg/5 mg a evidențiat, de asemenea, o reducere a tensiunii arteriale semnificativ mai mare din punct de vedere statistic decât cea determinată de aliskiren 300 mg administrat în monoterapie. Într-o subgrupă de 584 pacienți, combinația de aliskiren/amlodipină a determinat reduceri medii suplimentare ale tensiunii sistolice/diastolice de 7,9/4,8 mmHg și 11,7/7,7 mmHg pentru concentrațiile 300/5 mg, respectiv 300/10 mg în comparație cu aliskiren 300 mg (subgrupa cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferență a tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

În cadrul unui studiu la 847 de pacienți randomizați care nu au fost receptivi în mod adecvat la tratamentul cu 10 mg, combinația aliskiren/amlodipină 150 mg/10 mg și 300 mg/10 mg a condus la reduceri ale tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice de 11,0/9,0 mmHg, respectiv 14,4/11,0 mmHg, care au fost statistic mai mari decât cele ale determinate de amlodipină 10 mg administrată în monoterapie. Într-o subgrupă de 549 pacienți, combinația de aliskiren/amlodipină a determinat reduceri medii suplimentare ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 4,0/2,2 mmHg și 7,6/4,7 mmHg pentru concentrațiile 150/10 mg, respectiv 300/10 mg în comparație cu amlodipină 10 mg (subgrupa cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferență a TAS ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

În cadrul unui studiu la 545 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu 5 mg amlodipină, combinația de aliskiren 150 mg/amlodipină 5 mg a condus la o mai mare reducere a tensiunii arteriale mai mare decât la pacienții care au rămas pe tratament cu amlodipină 5 mg.

În cadrul unui studiu, cu durata de 8 săptămâni, randomizat, dublu orb, controlat placebo, cu grupuri paralele factoriale, la 1688 pacienți randomizați, cu hipertensiune ușoară până la moderată, tratamentul cu Rasilamlo la doze de la 150 mg/5 mg la 300 mg/10 mg a determinat reduceri medii semnificative din punct de vedere clinic, dependente de doză (sistolice/diastolice), variind între 20,6/14,0 mmHg, respectiv 23,9/16,5 mmHg, comparativ cu 15,4/10,2 mmHg pentru aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg pentru amlodipină 10 mg și 6,8/5,4 mmHg la administrarea de placebo la o populație de pacienți cu tensiune arterială inițială medie de 157,3/99,7 mmHg. Acestea au fost semnificative din punct de vedere statistic față de placebo și aliskiren la toate dozele. Reducerile tensiunii arteriale la administrarea combinației s-au menținut pe întregul interval orar de 24 de ore. Într-un subset de 1069 pacienți, Rasilamlo a determinat reduceri medii ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) care au variat între 20,6/13,6 mmHg și 24,2/17,3 mmHg (subgrupa de pacienți fără valori aberante, definite ca TAS ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

Siguranța Rasilamlo a fost evaluată în studii cu durata de până la un an.

Efectele Rasilamlo asupra mortalității de toate cauzele și din cauze cardiovasculare și asupra morbidității cardiovasculare și deteriorării organelor țintă sunt, în prezent, necunoscute.

Rasilamlo a fost administrat la peste 2800 de pacienți din cadrul studiilor clinice finalizate, inclusiv 372 de pacienți timp de un an sau mai mult. Tratamentul cu Rasilamlo la doze de până la 300 mg/10 mg a avut o incidență totală a evenimentelor adverse similară administrării componentelor în monoterapie. Incidența evenimentelor adverse nu a evidențiat vreo asociere cu sexul, vârsta, indicele de masă corporală, rasa sau etnia. Nu au existat reacții adverse noi care să fi avut loc în mod special la administrarea Rasilamlo pe lângă cele cunoscute ca fiind asociate cu monoterapiile individuale. În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat la 1688 de pacienți cu hipertensiune ușoară sau moderată, încetarea tratamentului din cauza unui eveniment advers clinic a avut loc la 1,7% dintre pacienții tratați cu Rasilamlo față de 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în administrare orală.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte medicamente care inhibă SRAA (IECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskiren a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi, administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de dozare de 24 ore (menținând beneficiul în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. Aproximativ 85% până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Aliskiren a fost studiat la 1864 pacienți cu vârste de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârste de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu aliskiren au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, inclusiv IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCTZ), aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCTZ 25 mg după 12 săptămâni de tratament.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru aliskiren adăugat la tratamentul cu diureticul hidroclorotiazidă și beta-blocantul atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Aliskiren a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni împreună cu terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni, monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, conform cu faptul că aliskiren este non-inferior ramipril la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică au fost statistic semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea regimului de tratament cu ramipril decât la administrarea regimului de tratament cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea regimului de tratament cu aliskiren decât la administrarea regimului de tratament cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici (≥ 65 ani) și foarte vârstnici (30% ≥ 75 ani), aliskiren administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a condus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) când este comparat cu placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea de 300 mg aliskiren comparativ cu 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

Nu au existat manifestări de hipotensiune arterială în urma primei doze și niciun efect asupra pulsului, la pacienții tratați în studii clinice controlate. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu aliskiren în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă ($< 1\%$) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

În cadrul unui studiu cu durata de 36 de săptămâni, la 820 de pacienți cu disfuncție ischemică ventriculară stângă, nu au fost detectate modificări privind remodelarea ventriculară, evaluată, în principal, după volumul ventricular stâng, la administrarea aliskiren comparativ cu placebo suplimentar tratamentului de fond.

Ratele combinate de deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată au fost similare în grupul cărui i s-a administrat aliskiren comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo. Cu toate acestea, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren, a existat o rată semnificativ mai mare de hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG <60 ml/min și 1,73 m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele finale ale studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,097 în favoarea placebo (95,4% interval de încredere: 0,987, 1,218, bilateral p=0,0787). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo (38,2% comparativ cu 30,3%). Mai ales, s-a observat o creștere a incidenței disfuncției renale (14,5% comparativ cu 12,4%), hiperkaliemie (39,1% comparativ cu 29,0%), reacții asociate hipotensiunii arteriale (19,9% comparativ cu 16,3%) și accidentelor vasculare cerebrale care reprezintă criterii finale (3,4% comparativ cu 2,7%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

Aliskiren 150 mg (doza fiind crescută la 300 mg dacă a fost tolerată) adăugat tratamentului convențional a fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, la 1639 pacienți cu fracție redusă de ejeție, spitalizați pentru un episod de insuficiență cardiacă acută (clasa NYHA III–IV), stabili hemodinamic la momentul inițial. Criteriul de evaluare final principal a fost decesul din cauze cardiovasculare sau respitalizare din cauza insuficienței cardiace în termen de 6 luni; criteriile de evaluare finale secundare au fost evaluate în termen de 12 luni.

Studiul nu a evidențiat niciun beneficiu al aliskirenului când a fost administrat suplimentar tratamentului standard pentru insuficiență cardiacă acută și niciun risc crescut de evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat. Rezultatele studiului indică un efect non-semnificativ al aliskirenului, cu un raport de risc de 0,92 (95% interval de încredere: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren comparativ cu placebo). Au fost raportate efecte diferite ale tratamentului cu aliskiren pentru mortalitatea totală în interval de 12 luni în funcție de stadiul diabetului zaharat. În cadrul subgrupului de pacienți cu diabet zaharat, raportul de risc a fost de 1,64 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 1,15-2,33), în condițiile în care raportul de risc din cadrul subgrupului de pacienți fără diabet zaharat a fost de 0,69 în favoarea aliskirenului (95% interval de încredere: 0,50-0,94); valoare p a interacțiunii = 0,0003. S-au observat o incidență crescută a hiperkalemiei (20,9% comparativ cu 17,5%), insuficienței renale (16,6% comparativ cu 12,1%) și hipotensiunii arteriale (17,1% comparativ cu 12,6%) în cadrul grupului cu aliskiren comparativ cu placebo, incidență care a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat.

În prezent, nu se cunosc efectele aliskiren asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Nu sunt disponibile date privind eficacitatea pe termen lung pentru aliskiren la pacienți cu insuficiență cardiacă.

Electrofiziologia cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Rasilamlo inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice.

Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocați ai canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac fără o influență semnificativă asupra dp/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic al ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu afectează funcția sinoatrială nodală sau de conducere atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu betablocante pacienților care suferă fie de hipertensiune arterială fie de angină, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografe.

Amlodipina a demonstrat efecte clinice benefice la pacienți cu angină stabilă cronică, angină vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență cardiacă

Blocații canalelor de calciu, inclusiv amlodipină, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă deoarece aceștia pot crește riscul evenimentelor cardiace și mortalității viitoare.

Utilizarea la pacienți cu hipertensiune

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a nivelului de lipide pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocați ai canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor ECA) ca terapii de primă linie față de terapia tiazid-diuretic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau mai mult au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, incluzând: infarct miocardic sau atac vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau documentarea altei afecțiuni cardiovasculare aterosclerotice (total 51,5%), diabet tip 2 (36,1%), lipoproteine cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent privind fumatul (21,9%).

Obiectivul primar a fost un compozit de boală coronariană fatală sau infarct miocardic non-fatal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind obiectivul primar între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: raport de risc (RR) 0,98, Interval de Încredere 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Dintre obiectivele secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui obiectiv final compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul cărui i s-a administrat clortalidonă (10,2% față de 7,7%, RR 1,38, Interval de Încredere 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Totuși, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă RR 0,96 Interval de Încredere 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rasilamlo la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială esențială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. La starea de echilibru, mesele cu conținut scăzut de lipide scad C_{max} cu 76% și ASC_{0-tau} cu 67% la pacienții hipertensivi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Transportori

S-au identificat MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ca fiind sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară în studiile preclinice privind aliskiren.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timul de înjumătățire mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin fecale (78%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Linearitate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a condus la o creștere de ~2,3 și 2,6 ori a ASC, respectiv a C_{max} . La starea de echilibru non-liniaritatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu privind farmacocinetica tratamentului cu aliskiren la 39 pacienți copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cărora li s-au administrat doze de 2 mg/kg sau 6 mg/kg aliskiren sub formă de granule (3,125 mg/comprimat), parametrii farmacocinetici au fost similari parametrilor caracteristici adulților. Rezultatele acestui studiu nu au sugerat faptul că vârsta, masa corporală sau sexul au efecte semnificative asupra expunerii sistemice la aliskiren (vezi pct. 4.2).

Rezultatele dintr-un studiu *in vitro* MDR1 pe țesut uman au sugerat un model al maturizării transportorului MDR1 (P-gp) dependent de vârstă și tipul de țesut. S-a observat o variabilitate individuală mare a nivelurilor de exprimare mRNA (până la 600 ori). Exprimarea hepatică MDR1 mRNA a fost semnificativ mai mică din punct de vedere statistic în mostre prelevate de la fetoși, nou-născuți și copii cu vârsta până la 23 luni.

Nu poate fi determinată vârsta la care sistemul de transportori este maturizat. Există posibilitatea unei supraexpunerii la aliskiren la copiii care au un sistem imatur al sistemului MDR1 (P-gp) (vezi „Transportori” de mai sus și pct. 4.2, 4.4 and 5.3).

Amlodipină

Absorbție

Administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a estimat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatiche.

Metabolizare și eliminare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi, cu 10% din compusul-mamă și 60% din metaboliți excretați în urină.

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile.

Linearitate

Amlodipina prezintă o farmacocinetică lineară în intervalul terapeutic de 5 mg și 10 mg.

Aliskiren/amlodipină

După administrarea orală a Rasilamlo, timpul mediu al concentrației plasmatiche maxime se situează într-un interval de 3 ore pentru aliskiren și 8 ore pentru amlodipină. Rata și mărimea absorbției Rasilamlo sunt similare à jeun cu cele ale aliskiren și amlodipinei când sunt administrate ca monoterapii individuale. Nu a fost efectuat pentru Rasilamlo niciun studiu privind bioechivalența în condițiile unui regim alimentar cu conținut redus de grăsimi.

Rezultatele unui studiu privind efectul alimentelor, utilizând o masă standard cu conținut ridicat de grăsimi împreună cu un comprimat în combinație fixă de 300 mg/10 mg au evidențiat faptul că alimentele reduc rata și mărimea absorbției aliskirenului din comprimatul în combinație fixă cu o intensitate a efectului similară cu cel al aliskirenului în monoterapie. Conform prezentării în monoterapie, alimentele nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei din comprimatul în combinație fixă.

Caracteristici la pacienți

Aliskiren

Aliskirenul este un tratament antihipertensiv eficace administrat o dată pe zi pacienților adulți, indiferent de sex, vârstă, indicele masei corporale și etnie.

ASC este cu 50% mai mare la vârstnici (>65 ani) decât la subiecții tineri. Sexul, greutatea corporală și etnia nu au influențe relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii aliskirenului.

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și $C_{\max}$ relative ale aliskirenului la subiecții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și în starea de echilibru. Aceste modificări observate însă nu s-au corelat cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Aliskiren nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și 1,73 m²).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a $C_{\max}$ de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost afectată semnificativ la pacienții cu boală hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă.

Amlodipină

Timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire prin eliminare. Creșterile ASC și timpul de înjumătățire prin eliminare la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă s-au situat la nivelurile așteptate pentru grupa de vârstă din acest studiu (vezi pct. 4.4).

A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la nivel populațional, la 74 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), cărora li s-au administrat doze de amlodipină între 1,25 mg și 20 mg, o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul oral specific (Cl/F) a fost de 22,5 l/oră respectiv de 27,4 l/oră la pacienți de sex masculin și de 16,4 l/oră respectiv 21,3 l/oră la pacienți de sex feminin. A fost observată o mare variabilitate a expunerii în rândul indivizilor. Datele raportate la copii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală.

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. Prin urmare, se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Aliskiren

Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu de 6 luni la șoareci transgenici. Nu s-a detectat potențial carcinogen. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecumului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Deși aliskirenul are potențial cunoscut de iritare, limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate *in vitro* și *in vivo*. Testele au inclus analize *in vitro* ale celulelor bacteriene și de mamifere și evaluări *in vivo* la șobolan.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au condus la expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (300 mg).

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției nervoase centrale, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritare locală și efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

Studii efectuate la animale tinere

A fost efectuat un studiu privind toxicitatea la doza repetată, la șobolani tineri, la 8 zile post-partum, timp de 4 săptămâni, cu doze de aliskiren de 30, 100 sau 300 mg/kg și zi. Au fost observate mortalitate acută ridicată (în interval de câteva ore) și morbiditate severă la 100 and 300 mg/kg și zi (de 2,3 și 6,8 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) în funcție de mg/m^2 , la un pacient adult cu o masă corporală de 60 kg), fără a se putea stabili cauza decesului și fără semne sau simptome prealabile. Raportul dintre doza letală de 100 mg/kg și zi și nivelul de doze la care nu s-au observat reacții adverse de 30 mg/kg și zi este neașteptat de mic.

A fost efectuat un alt studiu privind toxicitatea la doza repetată, la șobolani tineri, la 14 zile post-partum, timp de 8 săptămâni, cu doze de aliskiren de 30, 100 sau 300 mg/kg și zi. S-a observat mortalitatea întârziată la administrarea de 300 mg/kg și zi (de 8,5 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) în funcție de mg/m^2 , la un pacient adult cu o masă corporală de 60 kg), fără a se putea stabili cauza decesului.

Nu au fost observate efecte asupra comportamentului sau funcției de reproducere la șobolani tineri supraviețuitori.

Expunerea plasmatică la aliskiren (ASC) la șobolani cu vârsta de 8 zile a fost de aproape 4 ori mai mare decât la șobolani cu vârsta de 14 zile, la o doză de 100 mg/kg și zi. Expunerea plasmatică la aliskiren, la șobolani cu vârsta de 14 zile, a fost de 85 până la 387 ori mai mare decât la șobolani adulți cu vârsta de 64 zile.

A fost efectuat un studiu cu administrarea unei doze unice la șobolani tineri, cu vârsta de 14, 21, 24, 28, 31 sau 36 zile post-partum. Nu s-au observat mortalitate sau toxicitate semnificative. Expunerea plasmatică a fost de aproximativ 100 ori mai mare la șobolani cu vârsta de 14 zile și de 3 ori mai mare la șobolani cu vârsta de 21 zile comparativ cu șobolani adulți.

A fost efectuat un studiu mecanistic pentru a investiga relația dintre vârstă, expunerea la aliskiren și maturizarea expresiei MDR1 și OATP2 la șobolani. Rezultatele au evidențiat faptul că modificările asociate dezvoltării, determinate de expunerea la aliskiren, au fost corelate cu ontogeneza maturizării transportorilor la nivelul jejunului, ficatului, rinichilor și creierului.

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la șobolani, cu vârste de la 8 la 28 zile, după administrarea aliskiren 3 mg/kg. Clearance-ul aliskirenului a crescut dependent de vârstă. Clearance-ul la șobolani cu vârsta de 8 sau 14 zile a fost similar, dar, la aceste vârste, clearance-ul a fost de numai aproximativ 23% din clearance-ul la șobolani cu vârsta de 21 zile și 16% din clearance-ul la șobolani cu vârsta de 28 zile.

Aceste studii indică faptul că expunerea excesivă la aliskiren (>400 ori mai mare la șobolani în vârstă de 8 zile comparativ cu șobolani adulți) și toxicitatea acută ridicată la șobolani tineri sunt cauzate de imaturitatea MDR1, ceea ce sugerează faptul că, la pacienții copii și adolescenți cu MDR1 imatur, există un potențial de supraexpunere la aliskiren (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Amlodipină

Datele de siguranță pentru amlodipină sunt bine stabilite atât clinic, cât și non-clinic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoizi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoareci cărora li s-a administrat amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a obține doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale acestui medicament la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Rasilamlo

Studiile preclinice de siguranță au demonstrat că combinația de aliskiren și amlodipină a fost bine tolerată la șobolani. Datele rezultate din studiile privind toxicitatea orală la 2 și 13 săptămâni la șobolani au fost conforme cu cele privind aliskiren și amlodipina când ambele substanțe active sunt administrate în monoterapie. Nu au existat toxicități noi sau niveluri mărite de toxicitate care au fost asociate cu oricare dintre cele două componente.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Înveliș

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere PVC/PCTFE - Al:
18 luni

Blistere PA/Al/PVC - Al:
18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere cu calendar din PVC/policlorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56, 98 comprimate
Ambalaje colective conținând 280 comprimate (20 ambalaje de câte 14)

Blistere cu calendar din PVC/policlorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al:
Ambalaj unic conținând 30, 90 comprimate
Ambalaj doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) containing 56x1 comprimat
Ambalaje colective (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând 98x1 comprimat
(2 ambalaje de câte 49x1)

Blistere cu calendar din PA/Al/PVC – Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56 comprimate
Ambalaje colective conținând 98 comprimate (2 ambalaje de câte 49) și 280 comprimate (20 ambalaje de câte 14)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/015-028

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 aprilie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat) și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat de culoare galben închis, convex, oval, cu o margine teșită, cu „T11” inscripționat pe o parte și „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rasilamlo este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu aliskiren sau amlodipină administrate fiecare separat în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Rasilamlo este de un comprimat pe zi.

Efectul antihipertensiv se manifestă în decurs de 1 săptămână și se apropie de valoarea maximă în aproximativ 4 săptămâni. Dacă tensiunea arterială rămâne necontrolată după 4 până la 6 săptămâni de tratament, doza poate fi crescută treptat până la maximum 300 mg aliskiren/10 mg amlodipină. Doza trebuie individualizată și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Rasilamlo poate fi administrat împreună cu alte medicamente antihipertensive, cu excepția utilizării în asociere cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rată de filtrare glomerulară (RFG) <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Doze la pacienți care nu sunt controlați adecvat cu aliskiren sau amlodipină în monoterapie

Rasilamlo 300 mg/5 mg poate fi administrat la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu aliskiren 300 mg în monoterapie sau cu Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Un pacient care prezintă reacții adverse care conduc la limitarea dozei la administrarea oricărui component în monoterapie poate trece la Rasilamlo conținând o doză mai mică din acel component pentru a atinge scăderi ale tensiunii arteriale similare.

Mărirea treptată a dozei individuale a fiecăruia dintre cele două componente poate fi recomandată înaintea trecerii la combinația fixă. Când este adecvat din punct de vedere clinic și conform cu dozele menționate mai sus, poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG 89-60 ml/min și 1,73 m², respectiv 59-30 ml/min și 1,73 m², vezi pct. 4.4 și 5.2). Rasilamlo nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²).

Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite recomandări privind dozele de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă; prin urmare, se va proceda cu precauție la administrarea Rasilamlo la pacienți cu insuficiență hepatică.

Pacienți vârstnici (65 ani și peste)

Există o experiență limitată privind administrarea Rasilamlo, mai ales la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste această vârstă. Prin urmare, trebuie avută o grijă specială la acești pacienți. Doza inițială recomandată de aliskiren la pacienții vârstnici este de 150 mg. Nu se observă nicio reducere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale în urma măririi dozei la 300 mg la majoritatea pacienților vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rasilamlo la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Rasilamlo este contraindicat la copiii cu vârsta între 0 și sub 2 ani și nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta între 2 și sub 6 ani, date fiind aspectele privind siguranța determinate de posibila supraexpunere la aliskiren (vezi pct. 4.3, 4.4, 5.2 și 5.3).

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Rasilamlo trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Trebuie evitată administrarea concomitentă cu suc de fructe și/sau cu băuturi conținând extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante) (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau alți derivați de dihidropiridină.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi foarte potenți inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu, chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de Rasilamlo cu un IECA sau un BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Hipotensiune severă.
- Șoc (inclusiv șoc cardiogenic).
- Obstrucția în calea de eiecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad ridicat).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut.
- Copii cu vârsta între 0 și sub 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.3).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Rasilamlo trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienți cu cardiopatie ischemică sau afecțiune cardiovasculară ischemică ar putea conduce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în criza hipertensivă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La persoanele susceptibile, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost combinate medicamente care afectează acest sistem (vezi pct. 5.1). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a aliskirenului cu un IECA sau un BRA. Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Insuficiență cardiacă

Blocanții canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece aceștia pot crește riscul viitoarelor evenimente cardiovasculare și al mortalității.

Nu sunt disponibile date privind mortalitatea și morbiditatea pentru aliskiren la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1).

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid sau torasemid (vezi pct. 4.5).

Risc de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice

Hipotensiunea arterială simptomatică poate apărea după începerea tratamentului cu Rasilamlo în următoarele cazuri:

- Pacienți cu depleție lichidiană marcată sau pacienți cu depleție sodică (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice) sau
- Utilizarea concomitentă a aliskiren cu alți agenți care acționează asupra SRAA.

Depleția lichidiană sau sodică trebuie corectată înainte de administrarea Rasilamlo sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală. La pacienții cu hipertensiune necomplicată tratată cu Rasilamlo în cadrul studiilor controlate pe termen scurt, incidența hipotensiunii a fost redusă (0,2%).

Insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice, nu s-a investigat aliskiren la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatininemie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau valoarea estimată a RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipertensiune renovasculară. Rasilamlo nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$).

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, este necesară prudență la administrarea Rasilamlo în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum ar fi hipovolemie (de exemplu, din cauza pierderii de sânge, diareei severe sau prelungite, vărsăturilor prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

În cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi exacerbate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Trebuie manifestată prudență la administrarea Rasilamlo la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Stenoza valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților care suferă de stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Rasilamlo la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, există un risc crescut de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută, când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții anafilactice și angioedem

Au fost observate reacții anafilactice în timpul tratamentului cu aliskiren în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocați ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocați ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA (vezi pct. 4.8).

Este necesară o atenție deosebită la pacienții cu predispoziție spre hipersensibilitate.

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apar reacții anafilactice sau angioedem, Rasilamlo trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. Pacienților trebuie să li se solicite să raporteze medicului orice semne care sugerează reacții alergice, mai ales dificultate la respirație sau înghițire, umflare a feței, extremităților, ochilor, buzelor sau limbii. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalină. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii.

Copii și adolescenți

Aliskiren este un substrat al *glicoproteinei P* (P-gp). Există posibilitatea unei supraexpunerii la aliskiren la copiii care au un sistem imatur al transportorilor P-gp. Nu poate fi determinată vârsta la care sistemul de transportori este maturizat (vezi pct. 5.2 și 5.3). Prin urmare, Rasilamlo este contraindicat la copiii cu vârsta între 0 și sub 2 ani și nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta între 2 și sub 6 ani.

Sunt disponibile date limitate de siguranță provenind dintr-un studiu farmacocinetic privind administrarea aliskirenului la 39 copii hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani (vezi pct. 4.8 and 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Rasilamlo

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente cu Rasilamlo. Prin urmare, informațiile privind interacțiunile cu alte medicamente care sunt cunoscute pentru substanțele active individuale sunt furnizate în această secțiune.

Administrarea concomitentă a aliskirenului și amlodipinei nu conduce la modificări semnificative ale expunerii farmacocinetice la starea de echilibru (ASC) și ale concentrației maxime (C_{max}) a niciuneia dintre componente la voluntarii sănătoși.

Informații privind interacțiunile aliskirenului

Administrarea concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3)

- Inhibitori potenți ai P-gp

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește C_{max} a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazol (100 mg) crește ASC și C_{max} ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a aliskiren și a inhibitorilor potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nerecomandată (vezi pct. 4.2)

- Suc de fructe și băuturi care conțin extracte din plante

Consumul de suc de fructe împreună cu aliskiren a determinat o scădere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă a sucului de grepfrut cu aliskiren 150 mg a determinat o reducere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a determinat o scădere cu 38% a ASC a aliskirenului. Administrarea concomitentă a sucului de portocale sau mere cu aliskiren 150 mg a dus la o scădere cu 62% a ASC a aliskiren, respectiv la o scădere cu 63% a ASC a aliskiren. Această scădere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic de către componentele sucului de fructe la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, sucul de fructe nu trebuie consumat împreună cu Rasilamlo. Efectul băuturilor care conțin extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante) asupra absorbției aliskirenului nu a fost investigat. Cu toate acestea, compușii care pot inhiba captarea aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic sunt frecvent prezenți în fructe, legume și multe alte produse din plante. Prin urmare, băuturile care conțin extracte din plante, inclusiv ceaiurile din plante nu trebuie administrate împreună cu Rasilamlo.

Blocarea dublă a SRAA la administrarea aliskiren, BRA sau IECA

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a IECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Este necesară precauție la administrarea concomitentă

- *Interacțiuni cu glicoproteina P*

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren (vezi pct. 5.2). În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Cu toate că acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatice. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

- *Inhibitori moderați ai P-gp*

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a determinat o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studii clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol crește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

- *Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului*

Administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă este considerată necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență.

- *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)*

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskirenul administrat concomitent cu AINS poate determina o deteriorare și mai marcată a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, este necesară prudență la asocierea aliskirenului cu un AINS, în special la pacienți vârstnici.

- *Furosemid și torasemid*

Administrarea orală concomitentă de aliskiren și furosemid nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii aliskirenului, dar a scăzut expunerea la furosemid cu 20-30% (efectul aliskirenului asupra furosemidului administrat intramuscular sau intravenos nu a fost investigat). După administrarea mai multor doze de furosemid (60 mg/zi) administrat concomitent cu aliskiren (300 mg/zi) la pacienții cu insuficiență cardiacă, eliminarea sodiului prin urină și volumul de urină au fost scăzute în primele 4 ore cu 31%, respectiv 24%, comparativ cu furosemid administrat în monoterapie. Masa corporală medie a pacienților tratați concomitent cu furosemid și aliskiren 300 mg (84,6 kg) a fost mai mare decât masa corporală a pacienților tratați cu furosemid în monoterapie (83,4 kg). Au fost observate mici modificări ale farmacocineticii furosemidului la administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg/zi.

Datele clinice disponibile nu au evidențiat faptul că au fost administrate doze mai mari de torasemid după administrarea concomitentă cu aliskiren. Se cunoaște că eliminarea torasemidului pe cale renală este mediată de transportori ai anionilor organici (OAT). Aliskiren este eliminat într-o măsură minimă pe cale renală și numai 0,6% din doza de aliskiren este recuperată în urină după administrarea orală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că aliskirenul este un substrat al polipeptidei 1A2 (OATP1A2) transportoare de anioni organici (vezi indicația privind inhibitorii polipeptidei (OATP) transportoare de anioni organici), aliskirenul are potențialul de a reduce expunerea plasmatică la torasemid printr-o interferență cu procesul de absorbție.

Prin urmare, la pacienții tratați concomitent cu aliskiren și furosemid sau torasemid cu administrare orală, se recomandă monitorizarea efectelor furosemidului sau torasemidului la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid, torasemid sau aliskiren pentru a evita modificări ale volumului lichidului extracelular și eventuale situații de supraîncărcare lichidiană (vezi pct. 4.4).

- *Warfarină*

Nu au fost evaluate efectele aliskiren asupra farmacocineticii warfarinei.

- *Interacțiuni cu alimente*

S-a demonstrat că mesele (cu un conținut scăzut sau crescut de lipide) reduc considerabil absorbția aliskirenului (vezi pct. 4.2). Datele clinice disponibile nu sugerează niciun efect aditiv al diverselor tipuri de alimente și/sau băuturi, cu toate acestea potențialul unei biodisponibilități scăzute a aliskirenului din cauza acestui efect aditiv nu a fost studiat și, prin urmare, nu poate fi exclus. Trebuie evitată administrarea concomitentă a aliskiren cu suc de fructe sau băuturi care conțin extracte din plante, inclusiv ceaiuri din plante.

Fără interacțiuni

- Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice cu aliskiren se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, alopurinol, isosorbid-5-mononitrat și hidroclorotiazidă. Nu s-au identificat interacțiuni.
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu metformin ($\downarrow$ 28%), amlodipină ($\uparrow$ 29%) sau cimetidină ($\uparrow$ 19%) a determinat modificări ale $C_{\max}$ sau ASC ale aliskirenului între 20% și 30%. În cazul administrării concomitente cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și $C_{\max}$ ale aliskirenului au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de aliskirenului nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei de aliskirenului sau a acestor medicamente administrate concomitent.
- Biodisponibilitatea digoxinei și verapamilului poate fi ușor scăzută de către aliskiren.

- *Interacțiuni cu CYP450*

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni determinate de efectul inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Cu toate acestea, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitorii ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi și alte referințe privind P-gp la pct. 4.5).

- *Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi*

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și $C_{\max}$ ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%. În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității aliskiren. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea aliskirenului.

- *Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP)*

Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de fructe).

Informații privind interacțiunile amlodipinei

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

- *Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

- *Inductori CYP3A4*

Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei.

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.

- *Suc de grepfrut*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

- *Dantrolen (administrat perfuzabil)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienții cu predispoziție pentru hipertermie malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efectele amlodipinei asupra medicamentelor

- Efectele amlodipinei de reducere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente antihipertensive.
- Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

Fără interacțiuni

- În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase, amlodipina nu a afectat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepția la bărbați și femei

Profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu Rasilamlo trebuie să informeze femeile cu potențial fertil cu privire la riscul posibil care apare în timpul sarcinii. Trebuie efectuată o trecere la un tratament adecvat alternativ antihipertensiv înaintea apariției unei sarcini planificate deoarece Rasilamlo nu trebuie utilizat la femei care intenționează să rămână însărcinate.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la femeile gravide. Aliskiren nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra SRAA au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Ca în cazul oricărui medicament care acționează direct asupra SRAA, aliskiren nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Nu a fost stabilită siguranța amlodipinei în cazul sarcinilor la om. Studiile privind reproducerea la șobolani au arătat absența toxicității, cu excepția întârzierii datei la care a avut loc nașterea și duratei prelungite a travaliului la om (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai când nu există o alternativă mai sigură și când boala însăși este mai riscantă pentru mamă și făt.

Rasilamlo nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină. Rasilamlo este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Dacă sarcina este identificată în timpul terapiei, tratamentul cu Rasilamlo trebuie oprit în consecință cât mai repede posibil.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aliskiren și/sau amlodipina se excretă în laptele uman. Aliskiren a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Deoarece există informații insuficiente/limitate privind excreția aliskirenului și amlodipinei în laptele uman sau animal, nu poate fi exclus un risc asupra nou-născuților/sugarilor. Prin urmare, nu este recomandabil ca femeile care alăptează să utilizeze Rasilamlo.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Rasilamlo având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea cu referire la utilizarea Rasilamlo.

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Fertilitatea șobolanilor nu a fost afectată în cazul administrării de aliskiren la doze de până la 250 mg/kg și pe zi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament cu Rasilamlo, ocazional pot apărea amețeală sau somnolență.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții care iau amlodipină suferă de amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, le poate fi afectată capacitatea de a reacționa.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Rasilamlo prezentat mai jos se bazează pe studii clinice efectuate cu privire la Rasilamlo și pe profilul de siguranță cunoscut al componentelor individuale ale aliskirenului și amlodipinei. Informațiile privind siguranța pentru Rasilamlo la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste această vârstă sunt limitate.

Cele mai frecvente reacții adverse pentru Rasilamlo sunt hipotensiunea și edemul periferic. Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Rasilamlo (aliskiren și amlodipină) și incluse în lista reacțiilor adverse sub formă de tabel pot apărea la administrarea Rasilamlo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse sunt enumerate după frecvență, cele mai frecvente fiind menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse observate la administrarea Rasilamlo sau la administrarea în monoterapie a uneia sau a ambelor dintre cele două componente sunt incluse în tabelul de mai jos. În tabelul de mai jos este prezentată frecvența cea mai mare a reacțiilor adverse observate la administrarea a mai mult de o componentă din combinația în doză fixă.

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Leucopenie ^{am} , trombocitopenie ^{am}
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Reacții anafilactice ^a , reacții de hipersensibilitate ^a
Foarte rare	Reacții alergice ^{am}
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie ^{am}
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Insomnie ^{am} , modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate) ^{am} , depresie ^{am}
Rare	Confuzie ^{am}
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Somnolență ^{am} , cefalee (mai ales la începutul tratamentului) ^{am}
Mai puțin frecvente	Tremor ^{am} , disgeuzie ^{am} , sincopă ^{am} , hipoestezie ^{am} , parestezie ^{am}
Foarte rare	Hipertonie ^{am} , neuropatie periferică ^{am}
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Tulburare vizuală (inclusiv diplopie) ^{am}
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus ^{am}
Cu frecvență necunoscută	Vertij ^a
Tulburări cardiace	
Frecvente	Amețeli ^{a,am} , palpitații ^{a,am} , edem periferic ^{c,a,am*}
Foarte rare	Infarct miocardic ^{am} , aritmie (inclusiv bradicardie), tahicardie ventriculară și fibrilație atrială) ^{am}
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hiperemie facială tranzitorie ^{am} , hipotensiune arterială ^{c,a,am}
Foarte rare	Vasculită ^{am}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee ^{a,am} , rinită ^{am} , tuse ^{a,am}
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Diaree ^a , discomfort abdominal ^{am} , greață ^{a,am}
Mai puțin frecvente	Vărsături ^{a,am} , dispepsie ^{am} , modificarea obiceiurilor intestinale (inclusiv diaree și constipație) ^{am} , xerotomie ^{am}
Foarte rare	Pancreatită ^{am} , gastrită ^{am} , hiperplazie gingivală ^{am}

Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare	Hepatită ^{a,am} , icter ^{a,am} , creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice (majoritatea caracteristice colestazei) ^{am}
Cu frecvență necunoscută	Tulburare hepatică ^{a,**} , insuficiență hepatică ^{a,***}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens Johnson ^a , necroliză epidermică toxică (NET) ^a , reacții la nivelul mucoasei bucale ^a , erupții cutanate tranzitorii ^{a,am} , prurit ^{a,am} , urticarie ^{a,am} , alopecie ^{am} , purpura ^{am} , decolorarea pielii ^{am} , hiperhidroză ^{am} , exantem ^{am}
Rare	Angioedem ^a , eritem ^a
Foarte rare	Eritem polimorf ^{am} , dermatită exfoliativă ^{am} , sindromul Stevens-Johnson ^{am} , edem Quincke ^{am} , fotosensibilitate ^{am}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Artralgie ^{a,am} , edemul gleznelor ^{am}
Mai puțin frecvente	Mialgie ^{am} , spasm muscular ^{am} , dursalgie ^{am}
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută ^a , insuficiență renală ^a , tulburări de micțiune ^{am} , nicturie ^{am} , frecvență urinară crescută ^{am}
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Impotență ^{am} , ginecomastie ^{am}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Fatigabilitate ^{am}
Mai puțin frecvente	Durere toracică ^{am} , astenie ^{am} , durere ^{am} , stare generală de rău ^{am}
Investigații diagnostice	
Frecvente	Hiperkaliemie ^a
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice ^a , creștere ponderală ^{am} , scădere ponderală ^{am}
Rare	Concentrație scăzută a hemoglobinei ^a , valoare scăzută a hematocritului ^a , valori crescute ale creatininei sanguine ^a
Cu frecvență necunoscută	Hiponatremie ^a

^c Reacție adversă observată la administrarea Rasilamlo;

^a Reacție adversă observată la administrarea aliskiren în monoterapie;

^{am} Reacție adversă observată la administrarea amlodipinei în monoterapie;

* Edemul periferic este o reacție adversă cunoscută, dependentă de doză, a amlodipinei și a fost, de asemenea, raportat la administrarea tratamentului cu aliskiren în experiența de după punerea pe piață. Cea mai frecventă reacție adversă raportată privind Rasilamlo în cadrul studiilor clinice a fost edemul periferic, care a apărut cu o frecvență mai mică sau egală cu cea corespunzătoare dozelor de amlodipină, dar cu o frecvență mai mare decât cea a aliskirenului.

** Cazuri izolate de tulburare hepatică, cu simptome clinice și dovezi de laborator ale unei disfuncții hepatice mai marcate;

*** Inclusiv un caz de „insuficiență hepatică fulminantă” raportată în experiența de după punerea pe piață, pentru care relația cauzală cu aliskirenul nu poate fi exclusă.

Informații suplimentare privind componentele individuale

Pot apărea alte reacții adverse raportate anterior cu privire la componentele individuale la administrarea Rasilamlo chiar dacă nu sunt observate în studiile clinice.

Aliskiren

Descrierea anumitor reacții adverse:

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice și angioedemul.

În studiile clinice controlate, angioedemul și reacțiile de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren în procente comparabile cu tratamentul cu placebo sau comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează angioedemul (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au prezentat antecedente ale angioedemului sau simptome care au sugerat existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu administrarea altor medicamente care pot cauza apariția angioedemului, inclusiv blocați ai SRAA (IECA sau BRA).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA.

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedemului (în special dificultăți ale respirației sau deglutiției, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflarea feței, extremităților, ochilor, buzelor și/sau limbii, amețeli) pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

Investigații

În studiile clinice controlate, modificări relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de aliskiren. În studiile clinice asupra pacienților hipertensivi, aliskiren nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra valorii colesterolului total, valorii colesterolului lipoproteinic cu densitate mare (HDL-C), valorii à jeun de trigliceride, valorii à jeun de glucoză sau acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul: S-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv, 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte medicamente care acționează asupra SRAA, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi exacerbate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor limitate privind siguranța, disponibile dintr-un studiu referitor la farmacocinetica tratamentului cu aliskiren, la 39 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârste cuprinse între 6-17 ani, se anticipează că frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie similare celor observate la adulții hipertensivi. În ce privește alți blocanți SRAA, cefaleea este o reacție adversă frecventă la copiii și adolescenții tratați cu aliskiren.

Amlodipină

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul de Rasilamlo. Cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului și amlodipinei.

La administrarea aliskirenului, cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

La administrarea amlodipinei, datele disponibile sugerează faptul că supradoza brută poate conduce la vasodilatare periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, au fost raportate hipotensiune sistemică marcată și, probabil, prelungită, inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Tratament

În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică la administrarea Rasilamlo, trebuie inițiat un tratament de susținere.

Hipotensiunea semnificativă din punct de vedere clinic cauzată de supradoza de amlodipină necesită măsuri cardiovasculare active de susținere, inclusiv monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, creșterea extremităților și atenție la volumul de lichide circulatorii și a volumului de urină eliminat.

Un medicament vasoconstrictor poate fi util la refacerea tonusului vascular și tensiunii arteriale cu condiția să nu existe contraindicații cu privire la utilizarea acestuia. Administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu poate fi benefică pentru inversarea efectelor blocadei canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntari sănătoși, utilizarea cărbunelui până la 2 ore de la administrarea amlodipinei 10 mg s-a dovedit a reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă de proteine în mare măsură, probabil că dializa nu va fi utilă.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (<2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; inhibitori ai reninei, codul ATC: C09XA53

Rasilamlo combină doi compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienți cu hipertensiune esențială: aliskiren aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, iar amlodipina aparține clasei antagoniștilor de calciu.

Rasilamlo

Utilizarea tratamentului combinat cu aliskiren și amlodipină este generată de acțiunile acestor două medicamente asupra sistemelor diferite, dar complementare, care reglează tensiunea arterială. Blocanții canalelor de calciu acționează pentru a împiedica influxul de calciu în celulele mușchilor netezi vasculari de la nivelul pereților vaselor, astfel împiedicând contracția și vasoconstricția celulelor mușchilor netezi. Inhibitorii reninei suprimă activitatea enzimatică a reninei, și astfel blochează formarea angiotensinei II, molecula efectoră (cu efectul cel mai puternic) majoră a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). Angiotensina II conduce la vasoconstricție și reabsorbția sodiului și apei. Astfel, amlodipina inhibă direct vasoconstricția și reduce rezistența vasculară, în timp ce aliskirenul, controlând producția de angiotensină II, poate, de asemenea, să inhibe vasoconstricția, schimbând în plus echilibrul apei și sodiului către nivelurile necesare condițiilor normotensive. Acțiunea combinată a aliskirenului și amlodipinei asupra acestor doi factori centrali care ajustează tensiunea arterială (vasoconstricția și efecte hipertensive mediate de SRAA) are ca rezultat efecte antihipertensive mai eficace decât cele observate la administrarea în monoterapie.

Rasilamlo a fost studiat în cadrul unui număr de studii active și controlate placebo și studii pe termen lung care au inclus un total de 5570 pacienți hipertensivi cu hipertensiune ușoară până la moderată (tensiunea arterială diastolică între 90 mmHg și 109 mmHg).

La pacienți hipertensivi care nu sunt controlați cu monoterapiile componente, administrarea unei doze zilnice de Rasilamlo a asigurat reduceri semnificative din punct de vedere clinic, dependente de doză, atât în ce privește tensiunea arterială sistolică și diastolică.

Când se administrează la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat de aliskiren sau amlodipină, Rasilamlo conduce la reduceri mai mari ale tensiunii arteriale după o săptămână de tratament decât monoterapiile componente, iar un efect aproape maxim este obținut după patru săptămâni de tratament.

În cadrul unui studiu la 820 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu aliskiren 300 mg, combinația aliskiren/amlodipină 300 mg/10 mg a condus la reduceri ale tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice la 18,0/13,1 mmHg, care au fost semnificativ mai mari din punct de vedere statistic decât aliskiren 300 mg administrat în monoterapie. Combinația la o doză de 300 mg/5 mg a evidențiat, de asemenea, o reducere a tensiunii arteriale semnificativ mai mare din punct de vedere statistic decât cea determinată de aliskiren 300 mg administrat în monoterapie. Într-o subgrupă de 584 pacienți, combinația de aliskiren/amlodipină a determinat reduceri medii suplimentare ale tensiunii sistolice/diastolice de 7,9/4,8 mmHg și 11,7/7,7 mmHg pentru concentrațiile 300/5 mg, respectiv 300/10 mg în comparație cu aliskiren 300 mg (subgrupa cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferență a tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

În cadrul unui studiu la 847 de pacienți randomizați care nu au fost receptivi în mod adecvat la tratamentul cu 10 mg, combinația aliskiren/amlodipină 150 mg/10 mg și 300 mg/10 mg a condus la reduceri ale tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice de 11,0/9,0 mmHg, respectiv 14,4/11,0 mmHg, care au fost statistic mai mari decât cele ale determinate de amlodipină 10 mg administrată în monoterapie. Într-o subgrupă de 549 pacienți, combinația de aliskiren/amlodipină a determinat reduceri medii suplimentare ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 4,0/2,2 mmHg și 7,6/4,7 mmHg pentru concentrațiile 150/10 mg, respectiv 300/10 mg în comparație cu amlodipină 10 mg (subgrupa cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferență a TAS ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

În cadrul unui studiu la 545 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu 5 mg amlodipină, combinația de aliskiren 150 mg/amlodipină 5 mg a condus la o mai mare reducere a tensiunii arteriale mai mare decât la pacienții care au rămas pe tratament cu amlodipină 5 mg.

În cadrul unui studiu, cu durata de 8 săptămâni, randomizat, dublu orb, controlat placebo, cu grupuri paralele factoriale, la 1688 pacienți randomizați, cu hipertensiune ușoară până la moderată, tratamentul cu Rasilamlo la doze de la 150 mg/5 mg la 300 mg/10 mg a determinat reduceri medii semnificative din punct de vedere clinic, dependente de doză (sistolice/diastolice), variind între 20,6/14,0 mmHg, respectiv 23,9/16,5 mmHg, comparativ cu 15,4/10,2 mmHg pentru aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg pentru amlodipină 10 mg și 6,8/5,4 mmHg la administrarea de placebo la o populație de pacienți cu tensiune arterială inițială medie de 157,3/99,7 mmHg. Acestea au fost semnificative din punct de vedere statistic față de placebo și aliskiren la toate dozele. Reducerile tensiunii arteriale la administrarea combinației s-au menținut pe întregul interval orar de 24 de ore. Într-un subset de 1069 pacienți, Rasilamlo a determinat reduceri medii ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) care au variat între 20,6/13,6 mmHg și 24,2/17,3 mmHg (subgrupa de pacienți fără valori aberante, definite ca TAS ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

Siguranța Rasilamlo a fost evaluată în studii cu durata de până la un an.

Efectele Rasilamlo asupra mortalității de toate cauzele și din cauze cardiovasculare și asupra morbidității cardiovasculare și deteriorării organelor țintă sunt, în prezent, necunoscute.

Rasilamlo a fost administrat la peste 2800 de pacienți din cadrul studiilor clinice finalizate, inclusiv 372 de pacienți timp de un an sau mai mult. Tratamentul cu Rasilamlo la doze de până la 300 mg/10 mg a avut o incidență totală a evenimentelor adverse similară administrării componentelor în monoterapie. Incidența evenimentelor adverse nu a evidențiat vreo asociere cu sexul, vârsta, indicele de masă corporală, rasa sau etnia. Nu au existat reacții adverse noi care să fi avut loc în mod special la administrarea Rasilamlo pe lângă cele cunoscute ca fiind asociate cu monoterapiile individuale. În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat la 1688 de pacienți cu hipertensiune ușoară sau moderată, încetarea tratamentului din cauza unui eveniment advers clinic a avut loc la 1,7% dintre pacienții tratați cu Rasilamlo față de 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în administrare orală.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte medicamente care inhibă SRAA (IECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskiren a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi, administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de dozare de 24 ore (menținând beneficiul în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. Aproximativ 85% până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Aliskiren a fost studiat la 1864 pacienți cu vârste de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârste de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu aliskiren au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, inclusiv IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCTZ), aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCTZ 25 mg după 12 săptămâni de tratament.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru aliskiren adăugat la tratamentul cu diureticul hidroclorotiazidă și beta-blocantul atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Aliskiren a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni împreună cu terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni, monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, conform cu faptul că aliskiren este non-inferior ramipril la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică au fost statistic semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea regimului de tratament cu ramipril decât la administrarea regimului de tratament cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea regimului de tratament cu aliskiren decât la administrarea regimului de tratament cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici (≥ 65 ani) și foarte vârstnici (30% ≥ 75 ani), aliskiren administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a condus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) când este comparat cu placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea de 300 mg aliskiren comparativ cu 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

Nu au existat manifestări de hipotensiune arterială în urma primei doze și niciun efect asupra pulsului, la pacienții tratați în studii clinice controlate. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu aliskiren în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă ($< 1\%$) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

În cadrul unui studiu cu durata de 36 de săptămâni, la 820 de pacienți cu disfuncție ischemică ventriculară stângă, nu au fost detectate modificări privind remodelarea ventriculară, evaluată, în principal, după volumul ventricular stâng, la administrarea aliskiren comparativ cu placebo suplimentar tratamentului de fond.

Ratele combinate de deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată au fost similare în grupul cărui i s-a administrat aliskiren comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo. Cu toate acestea, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren, a existat o rată semnificativ mai mare de hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG <60 ml/min și $1,73$ m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele finale ale studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,097 în favoarea placebo (95,4% interval de încredere: 0,987, 1,218, bilateral $p=0,0787$). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo (38,2% comparativ cu 30,3%). Mai ales, s-a observat o creștere a incidenței disfuncției renale (14,5% comparativ cu 12,4%), hiperkaliemie (39,1% comparativ cu 29,0%), reacții asociate hipotensiunii arteriale (19,9% comparativ cu 16,3%) și accidentelor vasculare cerebrale care reprezintă criterii finale (3,4% comparativ cu 2,7%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

Aliskiren 150 mg (doza fiind crescută la 300 mg dacă a fost tolerată) adăugat tratamentului convențional a fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, la 1639 pacienți cu fracție redusă de ejeție, spitalizați pentru un episod de insuficiență cardiacă acută (clasa NYHA III–IV), stabili hemodinamic la momentul inițial. Criteriul de evaluare final principal a fost decesul din cauze cardiovasculare sau respitalizare din cauza insuficienței cardiace în termen de 6 luni; criteriile de evaluare finale secundare au fost evaluate în termen de 12 luni.

Studiul nu a evidențiat niciun beneficiu al aliskirenului când a fost administrat suplimentar tratamentului standard pentru insuficiență cardiacă acută și niciun risc crescut de evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat. Rezultatele studiului indică un efect non-semnificativ al aliskirenului, cu un raport de risc de 0,92 (95% interval de încredere: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren comparativ cu placebo). Au fost raportate efecte diferite ale tratamentului cu aliskiren pentru mortalitatea totală în interval de 12 luni în funcție de stadiul diabetului zaharat. În cadrul subgrupului de pacienți cu diabet zaharat, raportul de risc a fost de 1,64 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 1,15-2,33), în condițiile în care raportul de risc din cadrul subgrupului de pacienți fără diabet zaharat a fost de 0,69 în favoarea aliskirenului (95% interval de încredere: 0,50-0,94); valoare p a interacțiunii = 0,0003. S-au observat o incidență crescută a hiperkalemiei (20,9% comparativ cu 17,5%), insuficienței renale (16,6% comparativ cu 12,1%) și hipotensiunii arteriale (17,1% comparativ cu 12,6%) în cadrul grupului cu aliskiren comparativ cu placebo, incidență care a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat.

În prezent, nu se cunosc efectele aliskiren asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Nu sunt disponibile date privind eficacitatea pe termen lung pentru aliskiren la pacienți cu insuficiență cardiacă.

Electrofiziologia cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Rasilamlo inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice.

Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocați ai canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac fără o influență semnificativă asupra dP/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic al ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu afectează funcția sinoatrială nodală sau de conducere atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu betablocante pacienților care suferă fie de hipertensiune arterială fie de angină, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografe.

Amlodipina a demonstrat efecte clinice benefice la pacienți cu angină stabilă cronică, angină vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență cardiacă

Blocații canalelor de calciu, inclusiv amlodipină, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă deoarece aceștia pot crește riscul evenimentelor cardiace și mortalității viitoare.

Utilizarea la pacienți cu hipertensiune

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a nivelului de lipide pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocați ai canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor ECA) ca terapii de primă linie față de terapia tiazid-diuretic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau mai mult au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, incluzând: infarct miocardic sau atac vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau documentarea altei afecțiuni cardiovasculare aterosclerotice (total 51,5%), diabet tip 2 (36,1%), lipoproteine cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent privind fumatul (21,9%).

Obiectivul primar a fost un compozit de boală coronariană fatală sau infarct miocardic non-fatal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind obiectivul primar între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: raport de risc (RR) 0,98, Interval de Încredere 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Dintre obiectivele secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui obiectiv final compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul cărui i s-a administrat clortalidonă (10,2% față de 7,7%, RR 1,38, Interval de Încredere 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Totuși, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă RR 0,96 Interval de Încredere 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rasilamlo la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială esențială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. La starea de echilibru, mesele cu conținut scăzut de lipide scad C_{max} cu 76% și ASC_{0-tau} cu 67% la pacienții hipertensivi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Transportori

S-au identificat MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ca fiind sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară în studiile preclinice privind aliskiren.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timul de înjumătățire mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin fecale (78%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Linearitate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a condus la o creștere de ~2,3 și 2,6 ori a ASC, respectiv a C_{max} . La starea de echilibru non-liniaritatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu privind farmacocinetica tratamentului cu aliskiren la 39 pacienți copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cărora li s-au administrat doze de 2 mg/kg sau 6 mg/kg aliskiren sub formă de granule (3,125 mg/comprimat), parametrii farmacocinetici au fost similari parametrilor caracteristici adulților. Rezultatele acestui studiu nu au sugerat faptul că vârsta, masa corporală sau sexul au efecte semnificative asupra expunerii sistemice la aliskiren (vezi pct. 4.2).

Rezultele dintr-un studiu *in vitro* MDR1 pe țesut uman au sugerat un model al maturizării transportorului MDR1 (P-gp) dependent de vârstă și tipul de țesut. S-a observat o variabilitate individuală mare a nivelurilor de exprimare mRNA (până la 600 ori). Exprimarea hepatică MDR1 mRNA a fost semnificativ mai mică din punct de vedere statistic în mostre prelevate de la fetuși, nou-născuți și copii cu vârsta până la 23 luni.

Nu poate fi determinată vârsta la care sistemul de transportori este maturizat. Există posibilitatea unei supraexpunerii la aliskiren la copiii care au un sistem imatur al sistemului MDR1 (P-gp) (vezi „Transportori” de mai sus și pct. 4.2, 4.4 and 5.3).

Amlodipină

Absorbție

Administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a estimat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatiche.

Metabolizare și eliminare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi, cu 10% din compusul-mamă și 60% din metaboliți excretați în urină.

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile.

Linearitate

Amlodipina prezintă o farmacocinetică lineară în intervalul terapeutic de 5 mg și 10 mg.

Aliskiren/amlodipină

După administrarea orală a Rasilamlo, timpul mediu al concentrației plasmatiche maxime se situează într-un interval de 3 ore pentru aliskiren și 8 ore pentru amlodipină. Rata și mărimea absorbției Rasilamlo sunt similare à jeun cu cele ale aliskiren și amlodipinei când sunt administrate ca monoterapii individuale. Nu a fost efectuat pentru Rasilamlo niciun studiu privind bioechivalența în condițiile unui regim alimentar cu conținut redus de grăsimi.

Rezultatele unui studiu privind efectul alimentelor, utilizând o masă standard cu conținut ridicat de grăsimi împreună cu un comprimat în combinație fixă de 300 mg/10 mg au evidențiat faptul că alimentele reduc rata și mărimea absorbției aliskirenului din comprimatul în combinație fixă cu o intensitate a efectului similară cu cel al aliskirenului în monoterapie. Conform prezentării în monoterapie, alimentele nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei din comprimatul în combinație fixă.

Caracteristici la pacienți

Aliskiren

Aliskirenul este un tratament antihipertensiv eficace administrat o dată pe zi pacienților adulți, indiferent de sex, vârstă, indicele masei corporale și etnie.

ASC este cu 50% mai mare la vârstnici (>65 ani) decât la subiecții tineri. Sexul, greutatea corporală și etnia nu au influențe relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii aliskirenului.

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și $C_{\max}$ relative ale aliskirenului la subiecții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și în starea de echilibru. Aceste modificări observate însă nu s-au corelat cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Aliskiren nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și 1,73 m²).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a $C_{\max}$ de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost afectată semnificativ la pacienții cu boală hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă.

Amlodipină

Timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire prin eliminare. Creșterile ASC și timpul de înjumătățire prin eliminare la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă s-au situat la nivelurile așteptate pentru grupa de vârstă din acest studiu (vezi pct. 4.4).

A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la nivel populațional, la 74 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), cărora li s-au administrat doze de amlodipină între 1,25 mg și 20 mg, o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul oral specific (Cl/F) a fost de 22,5 l/oră respectiv de 27,4 l/oră la pacienți de sex masculin și de 16,4 l/oră respectiv 21,3 l/oră la pacienți de sex feminin. A fost observată o mare variabilitate a expunerii în rândul indivizilor. Datele raportate la copii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală.

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. Prin urmare, se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Aliskiren

Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu de 6 luni la șoareci transgenici. Nu s-a detectat potențial carcinogen. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecumului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Deși aliskirenul are potențial cunoscut de iritare, limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate *in vitro* și *in vivo*. Testele au inclus analize *in vitro* ale celulelor bacteriene și de mamifere și evaluări *in vivo* la șobolan.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au condus la expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (300 mg).

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției nervoase centrale, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritare locală și efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

Studii efectuate la animale tinere

A fost efectuat un studiu privind toxicitatea la doza repetată, la șobolani tineri, la 8 zile post-partum, timp de 4 săptămâni, cu doze de aliskiren de 30, 100 sau 300 mg/kg și zi. Au fost observate mortalitate acută ridicată (în interval de câteva ore) și morbiditate severă la 100 and 300 mg/kg și zi (de 2,3 și 6,8 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) în funcție de mg/m^2 , la un pacient adult cu o masă corporală de 60 kg), fără a se putea stabili cauza decesului și fără semne sau simptome prealabile. Raportul dintre doza letală de 100 mg/kg și zi și nivelul de doze la care nu s-au observat reacții adverse de 30 mg/kg și zi este neașteptat de mic.

A fost efectuat un alt studiu privind toxicitatea la doza repetată, la șobolani tineri, la 14 zile post-partum, timp de 8 săptămâni, cu doze de aliskiren de 30, 100 sau 300 mg/kg și zi. S-a observat mortalitatea întârziată la administrarea de 300 mg/kg și zi (de 8,5 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) în funcție de mg/m^2 , la un pacient adult cu o masă corporală de 60 kg), fără a se putea stabili cauza decesului.

Nu au fost observate efecte asupra comportamentului sau funcției de reproducere la șobolani tineri supraviețuitori.

Expunerea plasmatică la aliskiren (ASC) la șobolani cu vârsta de 8 zile a fost de aproape 4 ori mai mare decât la șobolani cu vârsta de 14 zile, la o doză de 100 mg/kg și zi. Expunerea plasmatică la aliskiren, la șobolani cu vârsta de 14 zile, a fost de 85 până la 387 ori mai mare decât la șobolani adulți cu vârsta de 64 zile.

A fost efectuat un studiu cu administrarea unei doze unice la șobolani tineri, cu vârsta de 14, 21, 24, 28, 31 sau 36 zile post-partum. Nu s-au observat mortalitate sau toxicitate semnificative. Expunerea plasmatică a fost de aproximativ 100 ori mai mare la șobolani cu vârsta de 14 zile și de 3 ori mai mare la șobolani cu vârsta de 21 zile comparativ cu șobolani adulți.

A fost efectuat un studiu mecanistic pentru a investiga relația dintre vârstă, expunerea la aliskiren și maturizarea expresiei MDR1 și OATP2 la șobolani. Rezultatele au evidențiat faptul că modificările asociate dezvoltării, determinate de expunerea la aliskiren, au fost corelate cu ontogeneza maturizării transportorilor la nivelul jejunului, ficatului, rinichilor și creierului.

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la șobolani, cu vârste de la 8 la 28 zile, după administrarea aliskiren 3 mg/kg. Clearance-ul aliskirenului a crescut dependent de vârstă. Clearance-ul la șobolani cu vârsta de 8 sau 14 zile a fost similar, dar, la aceste vârste, clearance-ul a fost de numai aproximativ 23% din clearance-ul la șobolani cu vârsta de 21 zile și 16% din clearance-ul la șobolani cu vârsta de 28 zile.

Aceste studii indică faptul că expunerea excesivă la aliskiren (>400 ori mai mare la șobolani în vârstă de 8 zile comparativ cu șobolani adulți) și toxicitatea acută ridicată la șobolani tineri sunt cauzate de imaturitatea MDR1, ceea ce sugerează faptul că, la pacienții copii și adolescenți cu MDR1 imatur, există un potențial de supraexpunere la aliskiren (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Amlodipină

Datele de siguranță pentru amlodipină sunt bine stabilite atât clinic, cât și non-clinic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoareci cărora li s-a administrat amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a obține doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale acestui medicament la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Rasilamlo

Studiile preclinice de siguranță au demonstrat că combinația de aliskiren și amlodipină a fost bine tolerată la șobolani. Datele rezultate din studiile privind toxicitatea orală la 2 și 13 săptămâni la șobolani au fost conforme cu cele privind aliskiren și amlodipina când ambele substanțe active sunt administrate în monoterapie. Nu au existat toxicități noi sau niveluri mărite de toxicitate care au fost asociate cu oricare dintre cele două componente.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Înveliș

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere PVC/PCTFE - Al:
18 luni

Blistere PA/Al/PVC - Al:
18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere cu calendar din PVC/policlorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56, 98 comprimate
Ambalaje colective conținând 280 comprimate (20 ambalaje de câte 14)

Blistere cu calendar din PVC/policlorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al:
Ambalaj unic conținând 30, 90 comprimate
Ambalaj doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) containing 56x1 comprimat
Ambalaje colective (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând 98x1 comprimat
(2 ambalaje de câte 49x1)

Blistere cu calendar din PA/Al/PVC – Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56 comprimate
Ambalaje colective conținând 98 comprimate (2 ambalaje de câte 49) și 280 comprimate (20 ambalaje de câte 14)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/029-042

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 aprilie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat) și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat de culoare galben-marونیu, convex, oval, cu o margine teșită, cu „T12” inscripționat pe o parte și „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rasilamlo este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu aliskiren sau amlodipină administrate fiecare separat în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Rasilamlo este de un comprimat pe zi.

Efectul antihipertensiv se manifestă în decurs de 1 săptămână și se apropie de valoarea maximă în aproximativ 4 săptămâni. Dacă tensiunea arterială rămâne necontrolată după 4 până la 6 săptămâni de tratament, doza poate fi crescută treptat până la maximum 300 mg aliskiren/10 mg amlodipină. Doza trebuie individualizată și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Rasilamlo poate fi administrat împreună cu alte medicamente antihipertensive, cu excepția utilizării în asociere cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rată de filtrare glomerulară (RFG) <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Doze la pacienți care nu sunt controlați adecvat cu aliskiren sau amlodipină în monoterapie

Rasilamlo 300 mg/10 mg poate fi administrat la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu aliskiren 300 mg sau amlodipină 10 mg în monoterapie sau Rasilamlo 150 mg/10 mg sau Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Un pacient care prezintă reacții adverse care conduc la limitarea dozei la administrarea oricărui component în monoterapie poate trece la Rasilamlo conținând o doză mai mică din acel component pentru a atinge scăderi ale tensiunii arteriale similare.

Mărirea treptată a dozei individuale a fiecăruia dintre cele două componente poate fi recomandată înaintea trecerii la combinația fixă. Când este adecvat din punct de vedere clinic și conform cu dozele menționate mai sus, poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG 89-60 ml/min și 1,73 m², respectiv 59-30 ml/min și 1,73 m², vezi pct. 4.4 și 5.2). Rasilamlo nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²).

Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite recomandări privind dozele de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă; prin urmare, se va proceda cu precauție la administrarea Rasilamlo la pacienți cu insuficiență hepatică.

Pacienți vârstnici (65 ani și peste)

Există o experiență limitată privind administrarea Rasilamlo, mai ales la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste această vârstă. Prin urmare, trebuie avută o grijă specială la acești pacienți. Doza inițială recomandată de aliskiren la pacienții vârstnici este de 150 mg. Nu se observă nicio reducere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale în urma măririi dozei la 300 mg la majoritatea pacienților vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rasilamlo la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Rasilamlo este contraindicat la copiii cu vârsta între 0 și sub 2 ani și nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta între 2 și sub 6 ani, date fiind aspectele privind siguranța determinate de posibila supraexpunere la aliskiren (vezi pct. 4.3, 4.4, 5.2 și 5.3).

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Rasilamlo trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Trebuie evitată administrarea concomitentă cu suc de fructe și/sau cu băuturi conținând extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante) (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau alți derivați de dihidropiridină.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi foarte potenți inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu, chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă a Rasilamlo cu un IECA sau un BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Hipotensiune severă.
- Șoc (inclusiv șoc cardiogenic).
- Obstrucția în calea de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad ridicat).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut.
- Copii cu vârsta între 0 și sub 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.3).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Rasilamlo trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienți cu cardiopatie ischemică sau afecțiune cardiovasculară ischemică ar putea conduce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în criza hipertensivă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La persoanele susceptibile, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost combinate medicamente care afectează acest sistem (vezi pct. 5.1). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a aliskirenului cu un IECA sau un BRA. Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Insuficiență cardiacă

Blocanții canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece aceștia pot crește riscul viitoarelor evenimente cardiovasculare și al mortalității.

Nu sunt disponibile date privind mortalitatea și morbiditatea pentru aliskiren la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1).

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid sau torasemid (vezi pct. 4.5).

Risc de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice

Hipotensiunea arterială simptomatică poate apărea după începerea tratamentului cu Rasilamlo în următoarele cazuri:

- Pacienți cu depleție lichidiană marcată sau pacienți cu depleție sodică (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice) sau
- Utilizarea concomitentă a aliskiren cu alți agenți care acționează asupra SRAA.

Depleția lichidiană sau sodică trebuie corectată înainte de administrarea Rasilamlo sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală. La pacienții cu hipertensiune necomplicată tratată cu Rasilamlo în cadrul studiilor controlate pe termen scurt, incidența hipotensiunii a fost redusă (0,2%).

Insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice, nu s-a investigat aliskiren la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatinemie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau valoarea estimată a RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipertensiune renovasculară. Rasilamlo nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$).

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, este necesară prudență la administrarea Rasilamlo în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum ar fi hipovolemie (de exemplu, din cauza pierderii de sânge, diareei severe sau prelungite, vărsăturilor prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

În cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi exacerbate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Trebuie manifestată prudență la administrarea Rasilamlo la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Stenoza valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților care suferă de stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Rasilamlo la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, există un risc crescut de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută, când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții anafilactice și angioedem

Au fost observate reacții anafilactice în timpul tratamentului cu aliskiren în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocați ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocați ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA (vezi pct. 4.8).

Este necesară o atenție deosebită la pacienții cu predispoziție spre hipersensibilitate.

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apar reacții anafilactice sau angioedem, Rasilamlo trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. Pacienților trebuie să li se solicite să raporteze medicului orice semne care sugerează reacții alergice, mai ales dificultate la respirație sau înghițire, umflare a feței, extremităților, ochilor, buzelor sau limbii. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalină. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii.

Copii și adolescenți

Aliskiren este un substrat al *glicoproteinei P* (P-gp). Există posibilitatea unei supraexpunerii la aliskiren la copiii care au un sistem imatur al transportorilor P-gp. Nu poate fi determinată vârsta la care sistemul de transportori este maturizat (vezi pct. 5.2 și 5.3). Prin urmare, Rasilamlo este contraindicat la copiii cu vârsta între 0 și sub 2 ani și nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta între 2 și sub 6 ani.

Sunt disponibile date limitate de siguranță provenind dintr-un studiu farmacocinetic privind administrarea aliskirenului la 39 copii hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani (vezi pct. 4.8 and 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Rasilamlo

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente cu Rasilamlo. Prin urmare, informațiile privind interacțiunile cu alte medicamente care sunt cunoscute pentru substanțele active individuale sunt furnizate în această secțiune.

Administrarea concomitentă a aliskirenului și amlodipinei nu conduce la modificări semnificative ale expunerii farmacocinetice la starea de echilibru (ASC) și ale concentrației maxime (C_{max}) a niciuneia dintre componente la voluntarii sănătoși.

Informații privind interacțiunile aliskirenului

Administrarea concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3)

- Inhibitori potenți ai P-gp

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește C_{max} a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazol (100 mg) crește ASC și C_{max} ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a aliskiren și a inhibitorilor potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nerecomandată (vezi pct. 4.2)

- Suc de fructe și băuturi care conțin extracte din plante

Consumul de suc de fructe împreună cu aliskiren a determinat o scădere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă a sucului de grepfrut cu aliskiren 150 mg a determinat o reducere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a determinat o scădere cu 38% a ASC a aliskirenului. Administrarea concomitentă a sucului de portocale sau mere cu aliskiren 150 mg a dus la o scădere cu 62% a ASC a aliskiren, respectiv la o scădere cu 63% a ASC a aliskiren. Această scădere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic de către componentele sucului de fructe la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, sucul de fructe nu trebuie consumat împreună cu Rasilamlo. Efectul băuturilor care conțin extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante) asupra absorbției aliskirenului nu a fost investigat. Cu toate acestea, compușii care pot inhiba captarea aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic sunt frecvent prezenți în fructe, legume și multe alte produse din plante. Prin urmare, băuturile care conțin extracte din plante, inclusiv ceaiurile din plante nu trebuie administrate împreună cu Rasilamlo.

Blocarea dublă a SRAA la administrarea aliskiren, BRA sau IECA

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a IECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Este necesară precauție la administrarea concomitentă

- *Interacțiuni cu glicoproteina P*

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren (vezi pct. 5.2). În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Cu toate că acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatice. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

- *Inhibitori moderați ai P-gp*

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a determinat o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studii clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol crește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

- *Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului*

Administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă este considerată necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență.

- *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)*

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskirenul administrat concomitent cu AINS poate determina o deteriorare și mai marcată a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, este necesară prudență la asocierea aliskirenului cu un AINS, în special la pacienți vârstnici.

- *Furosemid și torasemid*

Administrarea orală concomitentă de aliskiren și furosemid nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii aliskirenului, dar a scăzut expunerea la furosemid cu 20-30% (efectul aliskirenului asupra furosemidului administrat intramuscular sau intravenos nu a fost investigat). După administrarea mai multor doze de furosemid (60 mg/zi) administrat concomitent cu aliskiren (300 mg/zi) la pacienții cu insuficiență cardiacă, eliminarea sodiului prin urină și volumul de urină au fost scăzute în primele 4 ore cu 31%, respectiv 24%, comparativ cu furosemid administrat în monoterapie. Masa corporală medie a pacienților tratați concomitent cu furosemid și aliskiren 300 mg (84,6 kg) a fost mai mare decât masa corporală a pacienților tratați cu furosemid în monoterapie (83,4 kg). Au fost observate mici modificări ale farmacocineticii furosemidului la administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg/zi.

Datele clinice disponibile nu au evidențiat faptul că au fost administrate doze mai mari de torasemid după administrarea concomitentă cu aliskiren. Se cunoaște că eliminarea torasemidului pe cale renală este mediată de transportori ai anionilor organici (OAT). Aliskiren este eliminat într-o măsură minimă pe cale renală și numai 0,6% din doza de aliskiren este recuperată în urină după administrarea orală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că aliskirenul este un substrat al polipeptidei 1A2 (OATP1A2) transportoare de anioni organici (vezi indicația privind inhibitorii polipeptidei (OATP) transportoare de anioni organici), aliskirenul are potențialul de a reduce expunerea plasmatică la torasemid printr-o interferență cu procesul de absorbție.

Prin urmare, la pacienții tratați concomitent cu aliskiren și furosemid sau torasemid cu administrare orală, se recomandă monitorizarea efectelor furosemidului sau torasemidului la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid, torasemid sau aliskiren pentru a evita modificări ale volumului lichidului extracelular și eventuale situații de supraîncărcare lichidiană (vezi pct. 4.4).

- *Warfarină*

Nu au fost evaluate efectele aliskiren asupra farmacocineticii warfarinei.

- *Interacțiuni cu alimente*

S-a demonstrat că mesele (cu un conținut scăzut sau crescut de lipide) reduc considerabil absorbția aliskirenului (vezi pct. 4.2). Datele clinice disponibile nu sugerează niciun efect aditiv al diverselor tipuri de alimente și/sau băuturi, cu toate acestea potențialul unei biodisponibilități scăzute a aliskirenului din cauza acestui efect aditiv nu a fost studiat și, prin urmare, nu poate fi exclus. Trebuie evitată administrarea concomitentă a aliskiren cu suc de fructe sau băuturi care conțin extracte din plante, inclusiv ceaiuri din plante.

Fără interacțiuni

- Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice cu aliskiren se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, alopurinol, isosorbid-5-mononitrat și hidroclorotiazidă. Nu s-au identificat interacțiuni.
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu metformin ($\downarrow$ 28%), amlodipină ($\uparrow$ 29%) sau cimetidină ($\uparrow$ 19%) a determinat modificări ale $C_{\max}$ sau ASC ale aliskirenului între 20% și 30%. În cazul administrării concomitente cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și $C_{\max}$ ale aliskirenului au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de aliskirenului nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei de aliskirenului sau a acestor medicamente administrate concomitent.
- Biodisponibilitatea digoxinei și verapamilului poate fi ușor scăzută de către aliskiren.

- *Interacțiuni cu CYP450*

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni determinate de efectul inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Cu toate acestea, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitorii ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi și alte referințe privind P-gp la pct. 4.5).

- *Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi*

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și $C_{\max}$ ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%. În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității aliskiren. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea aliskirenului.

- *Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP)*

Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de fructe).

Informații privind interacțiunile amlodipinei

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

- *Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

- *Inductori CYP3A4*

Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei.

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.

- *Suc de grepfrut*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

- *Dantrolen (administrat perfuzabil)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienții cu predispoziție pentru hipertermie malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efectele amlodipinei asupra medicamentelor

- Efectele amlodipinei de reducere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente antihipertensive.

- Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

Fără interacțiuni

- În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase, amlodipina nu a afectat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepția la bărbați și femei

Profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu Rasilamlo trebuie să informeze femeile cu potențial fertil cu privire la riscul posibil care apare în timpul sarcinii. Trebuie efectuată o trecere la un tratament adecvat alternativ antihipertensiv înaintea apariției unei sarcini planificate deoarece Rasilamlo nu trebuie utilizat la femei care intenționează să rămână însărcinate.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la femeile gravide. Aliskiren nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra SRAA au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Ca în cazul oricărui medicament care acționează direct asupra SRAA, aliskiren nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Nu a fost stabilită siguranța amlodipinei în cazul sarcinilor la om. Studiile privind reproducerea la șobolani au arătat absența toxicității, cu excepția întârzierii datei la care a avut loc nașterea și duratei prelungite a travaliului la om (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai când nu există o alternativă mai sigură și când boala însăși este mai riscantă pentru mamă și făt.

Rasilamlo nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină. Rasilamlo este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Dacă sarcina este identificată în timpul terapiei, tratamentul cu Rasilamlo trebuie oprit în consecință cât mai repede posibil.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aliskiren și/sau amlodipina se excretă în laptele uman. Aliskiren a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Deoarece există informații insuficiente/limitate privind excreția aliskirenului și amlodipinei în laptele uman sau animal, nu poate fi exclus un risc asupra nou-născuților/sugarilor. Prin urmare, nu este recomandabil ca femeile care alăptează să utilizeze Rasilamlo.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Rasilamlo având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea cu referire la utilizarea Rasilamlo.

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Fertilitatea șobolanilor nu a fost afectată în cazul administrării de aliskiren la doze de până la 250 mg/kg și pe zi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament cu Rasilamlo, ocazional pot apărea amețeală sau somnolență.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții care iau amlodipină suferă de amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, le poate fi afectată capacitatea de a reacționa.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Rasilamlo prezentat mai jos se bazează pe studii clinice efectuate cu privire la Rasilamlo și pe profilul de siguranță cunoscut al componentelor individuale ale aliskirenului și amlodipinei. Informațiile privind siguranța pentru Rasilamlo la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste această vârstă sunt limitate.

Cele mai frecvente reacții adverse pentru Rasilamlo sunt hipotensiunea și edemul periferic. Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Rasilamlo (aliskiren și amlodipină) și incluse în lista reacțiilor adverse sub formă de tabel pot apărea la administrarea Rasilamlo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse sunt enumerate după frecvență, cele mai frecvente fiind menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse observate la administrarea Rasilamlo sau la administrarea în monoterapie a uneia sau a ambelor dintre cele două componente sunt incluse în tabelul de mai jos. În tabelul de mai jos este prezentată frecvența cea mai mare a reacțiilor adverse observate la administrarea a mai mult de o componentă din combinația în doză fixă.

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Leucopenie ^{am} , trombocitopenie ^{am}
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Reacții anafilactice ^a , reacții de hipersensibilitate ^a
Foarte rare	Reacții alergice ^{am}
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie ^{am}
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Insomnie ^{am} , modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate) ^{am} , depresie ^{am}
Rare	Confuzie ^{am}
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Somnolență ^{am} , cefalee (mai ales la începutul tratamentului) ^{am}
Mai puțin frecvente	Tremor ^{am} , disgeuzie ^{am} , sincopă ^{am} , hipoestezie ^{am} , parestezie ^{am}
Foarte rare	Hipertonie ^{am} , neuropatie periferică ^{am}
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Tulburare vizuală (inclusiv diplopie) ^{am}
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus ^{am}
Cu frecvență necunoscută	Vertij ^a
Tulburări cardiace	
Frecvente	Amețeli ^{a,am} , palpitații ^{a,am} , edem periferic ^{c,a,am*}
Foarte rare	Infarct miocardic ^{am} , aritmie (inclusiv bradicardie), tahicardie ventriculară și fibrilație atrială) ^{am}
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hiperemie facială tranzitorie ^{am} , hipotensiune arterială ^{c,a,am}
Foarte rare	Vasculită ^{am}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee ^{a,am} , rinită ^{am} , tuse ^{a,am}
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Diaree ^a , discomfort abdominal ^{am} , greață ^{a,am}
Mai puțin frecvente	Vărsături ^{a,am} , dispepsie ^{am} , modificarea obiceiurilor intestinale (inclusiv diaree și constipație) ^{am} , xerotomie ^{am}
Foarte rare	Pancreatită ^{am} , gastrită ^{am} , hiperplazie gingivală ^{am}

Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare	Hepatită ^{a,am} , icter ^{a,am} , creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice (majoritatea caracteristice colestazei) ^{am}
Cu frecvență necunoscută	Tulburare hepatică ^{a,**} , insuficiență hepatică ^{a,***}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens Johnson ^a , necroliză epidermică toxică (NET) ^a , reacții la nivelul mucoasei bucale ^a , erupții cutanate tranzitorii ^{a,am} , prurit ^{a,am} , urticarie ^{a,am} , alopecie ^{am} , purpura ^{am} , decolorarea pielii ^{am} , hiperhidroză ^{am} , exantem ^{am}
Rare	Angioedem ^a , eritem ^a
Foarte rare	Eritem polimorf ^{am} , dermatită exfoliativă ^{am} , sindromul Stevens-Johnson ^{am} , edem Quincke ^{am} , fotosensibilitate ^{am}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Artralgie ^{a,am} , edemul gleznelor ^{am}
Mai puțin frecvente	Mialgie ^{am} , spasm muscular ^{am} , dursalgie ^{am}
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută ^a , insuficiență renală ^a , tulburări de micțiune ^{am} , nicturie ^{am} , frecvență urinară crescută ^{am}
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Impotență ^{am} , ginecomastie ^{am}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Fatigabilitate ^{am}
Mai puțin frecvente	Durere toracică ^{am} , astenie ^{am} , durere ^{am} , stare generală de rău ^{am}
Investigații diagnostice	
Frecvente	Hiperkaliemie ^a
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice ^a , creștere ponderală ^{am} , scădere ponderală ^{am}
Rare	Concentrație scăzută a hemoglobinei ^a , valoare scăzută a hematocritului ^a , valori crescute ale creatininei sanguine ^a
Cu frecvență necunoscută	Hiponatremie ^a

^c Reacție adversă observată la administrarea Rasilamlo;

^a Reacție adversă observată la administrarea aliskiren în monoterapie;

^{am} Reacție adversă observată la administrarea amlodipinei în monoterapie;

* Edemul periferic este o reacție adversă cunoscută, dependentă de doză, a amlodipinei și a fost, de asemenea, raportat la administrarea tratamentului cu aliskiren în experiența de după punerea pe piață. Cea mai frecventă reacție adversă raportată privind Rasilamlo în cadrul studiilor clinice a fost edemul periferic, care a apărut cu o frecvență mai mică sau egală cu cea corespunzătoare dozelor de amlodipină, dar cu o frecvență mai mare decât cea a aliskirenului.

** Cazuri izolate de tulburare hepatică, cu simptome clinice și dovezi de laborator ale unei disfuncții hepatice mai marcate;

*** Inclusiv un caz de „insuficiență hepatică fulminantă” raportată în experiența de după punerea pe piață, pentru care relația cauzală cu aliskirenul nu poate fi exclusă.

Informații suplimentare privind componentele individuale

Pot apărea alte reacții adverse raportate anterior cu privire la componentele individuale la administrarea Rasilamlo chiar dacă nu sunt observate în studiile clinice.

Aliskiren

Descrierea anumitor reacții adverse:

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice și angioedemul.

În studiile clinice controlate, angioedemul și reacțiile de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren în procente comparabile cu tratamentul cu placebo sau comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează angioedemul (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au prezentat antecedente ale angioedemului sau simptome care au sugerat existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu administrarea altor medicamente care pot cauza apariția angioedemului, inclusiv blocați ai SRAA (IECA sau BRA).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA.

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedemului (în special dificultăți ale respirației sau degluției, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflarea feței, extremităților, ochilor, buzelor și/sau limbii, amețeli) pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

Investigații

În studiile clinice controlate, modificări relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de aliskiren. În studiile clinice asupra pacienților hipertensivi, aliskiren nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra valorii colesterolului total, valorii colesterolului lipoproteinic cu densitate mare (HDL-C), valorii à jeun de trigliceride, valorii à jeun de glucoză sau acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul: S-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv, 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte medicamente care acționează asupra SRAA, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi exacerbate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor limitate privind siguranța, disponibile dintr-un studiu referitor la farmacocinetica tratamentului cu aliskiren, la 39 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârste cuprinse între 6-17 ani, se anticipează că frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie similare celor observate la adulții hipertensivi. În ce privește alți blocați SRAA, cefaleea este o reacție adversă frecventă la copiii și adolescenții tratați cu aliskiren.

Amlodipină

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul de Rasilamlo. Cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului și amlodipinei.

La administrarea aliskirenului, cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

La administrarea amlodipinei, datele disponibile sugerează faptul că supradoza brută poate conduce la vasodilatare periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, au fost raportate hipotensiune sistemică marcată și, probabil, prelungită, inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Tratament

În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică la administrarea Rasilamlo, trebuie inițiat un tratament de susținere.

Hipotensiunea semnificativă din punct de vedere clinic cauzată de supradoza de amlodipină necesită măsuri cardiovasculare active de susținere, inclusiv monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, creșterea extremităților și atenție la volumul de lichide circulatorii și a volumului de urină eliminat.

Un medicament vasoconstrictor poate fi util la refacerea tonusului vascular și tensiunii arteriale cu condiția să nu existe contraindicații cu privire la utilizarea acestuia. Administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu poate fi benefică pentru inversarea efectelor blocadei canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntari sănătoși, utilizarea cărbunelui până la 2 ore de la administrarea amlodipinei 10 mg s-a dovedit a reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă de proteine în mare măsură, probabil că dializa nu va fi utilă.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (<2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; inhibitori ai reninei, codul ATC: C09XA53

Rasilamlo combină doi compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienți cu hipertensiune esențială: aliskiren aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, iar amlodipina aparține clasei antagoniștilor de calciu.

Rasilamlo

Utilizarea tratamentului combinat cu aliskiren și amlodipină este generată de acțiunile acestor două medicamente asupra sistemelor diferite, dar complementare, care reglează tensiunea arterială. Blocanții canalelor de calciu acționează pentru a împiedica influxul de calciu în celulele mușchilor netezi vasculari de la nivelul pereților vaselor, astfel împiedicând contracția și vasoconstricția celulelor mușchilor netezi. Inhibitorii reninei suprimă activitatea enzimatică a reninei, și astfel blochează formarea angiotensinei II, molecula efectorie (cu efectul cel mai puternic) majoră a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). Angiotensina II conduce la vasoconstricție și reabsorbția sodiului și apei. Astfel, amlodipina inhibă direct vasoconstricția și reduce rezistența vasculară, în timp ce aliskirenul, controlând producția de angiotensină II, poate, de asemenea, să inhibe vasoconstricția, schimbând în plus echilibrul apei și sodiului către nivelurile necesare condițiilor normotensive. Acțiunea combinată a aliskirenului și amlodipinei asupra acestor doi factori centrali care ajustează tensiunea arterială (vasoconstricția și efecte hipertensive mediate de SRAA) are ca rezultat efecte antihipertensive mai eficace decât cele observate la administrarea în monoterapie.

Rasilamlo a fost studiat în cadrul unui număr de studii active și controlate placebo și studii pe termen lung care au inclus un total de 5570 pacienți hipertensivi cu hipertensiune ușoară până la moderată (tensiunea arterială diastolică între 90 mmHg și 109 mmHg).

La pacienți hipertensivi care nu sunt controlați cu monoterapiile componente, administrarea unei doze zilnice de Rasilamlo a asigurat reduceri semnificative din punct de vedere clinic, dependente de doză, atât în ce privește tensiunea arterială sistolică și diastolică.

Când se administrează la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat de aliskiren sau amlodipină, Rasilamlo conduce la reduceri mai mari ale tensiunii arteriale după o săptămână de tratament decât monoterapiile componente, iar un efect aproape maxim este obținut după patru săptămâni de tratament.

În cadrul unui studiu la 820 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu aliskiren 300 mg, combinația aliskiren/amlodipină 300 mg/10 mg a condus la reduceri ale tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice la 18,0/13,1 mmHg, care au fost semnificativ mai mari din punct de vedere statistic decât aliskiren 300 mg administrat în monoterapie. Combinația la o doză de 300 mg/5 mg a evidențiat, de asemenea, o reducere a tensiunii arteriale semnificativ mai mare din punct de vedere statistic decât cea determinată de aliskiren 300 mg administrat în monoterapie. Într-o subgrupă de 584 pacienți, combinația de aliskiren/amlodipină a determinat reduceri medii suplimentare ale tensiunii sistolice/diastolice de 7,9/4,8 mmHg și 11,7/7,7 mmHg pentru concentrațiile 300/5 mg, respectiv 300/10 mg în comparație cu aliskiren 300 mg (subgrupa cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferență a tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

În cadrul unui studiu la 847 de pacienți randomizați care nu au fost receptivi în mod adecvat la tratamentul cu 10 mg, combinația aliskiren/amlodipină 150 mg/10 mg și 300 mg/10 mg a condus la reduceri ale tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice de 11,0/9,0 mmHg, respectiv 14,4/11,0 mmHg, care au fost statistic mai mari decât cele ale determinate de amlodipină 10 mg administrată în monoterapie. Într-o subgrupă de 549 pacienți, combinația de aliskiren/amlodipină a determinat reduceri medii suplimentare ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 4,0/2,2 mmHg și 7,6/4,7 mmHg pentru concentrațiile 150/10 mg, respectiv 300/10 mg în comparație cu amlodipină 10 mg (subgrupa cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferență a TAS ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

În cadrul unui studiu la 545 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu 5 mg amlodipină, combinația de aliskiren 150 mg/amlodipină 5 mg a condus la o mai mare reducere a tensiunii arteriale mai mare decât la pacienții care au rămas pe tratament cu amlodipină 5 mg.

În cadrul unui studiu, cu durata de 8 săptămâni, randomizat, dublu orb, controlat placebo, cu grupuri paralele factoriale, la 1688 pacienți randomizați, cu hipertensiune ușoară până la moderată, tratamentul cu Rasilamlo la doze de la 150 mg/5 mg la 300 mg/10 mg a determinat reduceri medii semnificative din punct de vedere clinic, dependente de doză (sistolice/diastolice), variind între 20,6/14,0 mmHg, respectiv 23,9/16,5 mmHg, comparativ cu 15,4/10,2 mmHg pentru aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg pentru amlodipină 10 mg și 6,8/5,4 mmHg la administrarea de placebo la o populație de pacienți cu tensiune arterială inițială medie de 157,3/99,7 mmHg. Acestea au fost semnificative din punct de vedere statistic față de placebo și aliskiren la toate dozele. Reducerile tensiunii arteriale la administrarea combinației s-au menținut pe întregul interval orar de 24 de ore. Într-un subset de 1069 pacienți, Rasilamlo a determinat reduceri medii ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) care au variat între 20,6/13,6 mmHg și 24,2/17,3 mmHg (subgrupa de pacienți fără valori aberante, definite ca TAS ≥ 10 mmHg, inițială sau finală).

Siguranța Rasilamlo a fost evaluată în studii cu durata de până la un an.

Efectele Rasilamlo asupra mortalității de toate cauzele și din cauze cardiovasculare și asupra morbidității cardiovasculare și deteriorării organelor țintă sunt, în prezent, necunoscute.

Rasilamlo a fost administrat la peste 2800 de pacienți din cadrul studiilor clinice finalizate, inclusiv 372 de pacienți timp de un an sau mai mult. Tratamentul cu Rasilamlo la doze de până la 300 mg/10 mg a avut o incidență totală a evenimentelor adverse similară administrării componentelor în monoterapie. Incidența evenimentelor adverse nu a evidențiat vreo asociere cu sexul, vârsta, indicele de masă corporală, rasa sau etnia. Nu au existat reacții adverse noi care să fi avut loc în mod special la administrarea Rasilamlo pe lângă cele cunoscute ca fiind asociate cu monoterapiile individuale. În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat la 1688 de pacienți cu hipertensiune ușoară sau moderată, încetarea tratamentului din cauza unui eveniment advers clinic a avut loc la 1,7% dintre pacienții tratați cu Rasilamlo față de 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în administrare orală.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte medicamente care inhibă SRAA (IECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskiren a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi, administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de dozare de 24 ore (menținând beneficiul în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. Aproximativ 85% până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Aliskiren a fost studiat la 1864 pacienți cu vârste de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârste de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu aliskiren au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, inclusiv IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCTZ), aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCTZ 25 mg după 12 săptămâni de tratament.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru aliskiren adăugat la tratamentul cu diureticul hidroclorotiazidă și beta-blocantul atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Aliskiren a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni împreună cu terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni, monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, conform cu faptul că aliskiren este non-inferior ramipril la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică au fost statistic semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea regimului de tratament cu ramipril decât la administrarea regimului de tratament cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea regimului de tratament cu aliskiren decât la administrarea regimului de tratament cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici (≥ 65 ani) și foarte vârstnici (30% ≥ 75 ani), aliskiren administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a condus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) când este comparat cu placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea de 300 mg aliskiren comparativ cu 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

Nu au existat manifestări de hipotensiune arterială în urma primei doze și niciun efect asupra pulsului, la pacienții tratați în studii clinice controlate. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu aliskiren în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă ($< 1\%$) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

În cadrul unui studiu cu durata de 36 de săptămâni, la 820 de pacienți cu disfuncție ischemică ventriculară stângă, nu au fost detectate modificări privind remodelarea ventriculară, evaluată, în principal, după volumul ventricular stâng, la administrarea aliskiren comparativ cu placebo suplimentar tratamentului de fond.

Ratele combinate de deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată au fost similare în grupul cărui i s-a administrat aliskiren comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo. Cu toate acestea, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren, a existat o rată semnificativ mai mare de hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG <60 ml/min și 1,73 m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele finale ale studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,097 în favoarea placebo (95,4% interval de încredere: 0,987, 1,218, bilateral p=0,0787). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo (38,2% comparativ cu 30,3%). Mai ales, s-a observat o creștere a incidenței disfuncției renale (14,5% comparativ cu 12,4%), hiperkaliemie (39,1% comparativ cu 29,0%), reacții asociate hipotensiunii arteriale (19,9% comparativ cu 16,3%) și accidentelor vasculare cerebrale care reprezintă criterii finale (3,4% comparativ cu 2,7%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

Aliskiren 150 mg (doza fiind crescută la 300 mg dacă a fost tolerată) adăugat tratamentului convențional a fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, la 1639 pacienți cu fracție redusă de ejeție, spitalizați pentru un episod de insuficiență cardiacă acută (clasa NYHA III–IV), stabili hemodinamic la momentul inițial. Criteriul de evaluare final principal a fost decesul din cauze cardiovasculare sau respitalizare din cauza insuficienței cardiace în termen de 6 luni; criteriile de evaluare finale secundare au fost evaluate în termen de 12 luni.

Studiul nu a evidențiat niciun beneficiu al aliskirenului când a fost administrat suplimentar tratamentului standard pentru insuficiență cardiacă acută și niciun risc crescut de evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat. Rezultatele studiului indică un efect non-semnificativ al aliskirenului, cu un raport de risc de 0,92 (95% interval de încredere: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren comparativ cu placebo). Au fost raportate efecte diferite ale tratamentului cu aliskiren pentru mortalitatea totală în interval de 12 luni în funcție de stadiul diabetului zaharat. În cadrul subgrupului de pacienți cu diabet zaharat, raportul de risc a fost de 1,64 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 1,15-2,33), în condițiile în care raportul de risc din cadrul subgrupului de pacienți fără diabet zaharat a fost de 0,69 în favoarea aliskirenului (95% interval de încredere: 0,50-0,94); valoare p a interacțiunii = 0,0003. S-au observat o incidență crescută a hiperkalemiei (20,9% comparativ cu 17,5%), insuficienței renale (16,6% comparativ cu 12,1%) și hipotensiunii arteriale (17,1% comparativ cu 12,6%) în cadrul grupului cu aliskiren comparativ cu placebo, incidență care a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat.

În prezent, nu se cunosc efectele aliskiren asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Nu sunt disponibile date privind eficacitatea pe termen lung pentru aliskiren la pacienți cu insuficiență cardiacă.

Electrofiziologia cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Rasilamlo inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice.

Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocați ai canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac fără o influență semnificativă asupra dP/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic al ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu afectează funcția sinoatrială nodală sau de conducere atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu betablocante pacienților care suferă fie de hipertensiune arterială fie de angină, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografe.

Amlodipina a demonstrat efecte clinice benefice la pacienți cu angină stabilă cronică, angină vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență cardiacă

Blocații canalelor de calciu, inclusiv amlodipină, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă deoarece aceștia pot crește riscul evenimentelor cardiace și mortalității viitoare.

Utilizarea la pacienți cu hipertensiune

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a nivelului de lipide pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocați ai canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor ECA) ca terapii de primă linie față de terapia tiazid-diuretic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau mai mult au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, incluzând: infarct miocardic sau atac vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau documentarea altei afecțiuni cardiovasculare aterosclerotice (total 51,5%), diabet tip 2 (36,1%), lipoproteine cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau $<0,906$ mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent privind fumatul (21,9%).

Obiectivul primar a fost un compozit de boală coronariană fatală sau infarct miocardic non-fatal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind obiectivul primar între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: raport de risc (RR) 0,98, Interval de Încredere 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Dintre obiectivele secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui obiectiv final compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul cărui i s-a administrat clortalidonă (10,2% față de 7,7%, RR 1,38, Interval de Încredere 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Totuși, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă RR 0,96 Interval de Încredere 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rasilamlo la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială esențială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. La starea de echilibru, mesele cu conținut scăzut de lipide scad C_{max} cu 76% și ASC_{0-tau} cu 67% la pacienții hipertensivi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Transportori

S-au identificat MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ca fiind sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară în studiile preclinice privind aliskiren.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin fecale (78%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Linearitate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a condus la o creștere de ~2,3 și 2,6 ori a ASC, respectiv a C_{max} . La starea de echilibru non-linearitatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu privind farmacocinetica tratamentului cu aliskiren la 39 pacienți copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cărora li s-au administrat doze de 2 mg/kg sau 6 mg/kg aliskiren sub formă de granule (3,125 mg/comprimat), parametrii farmacocinetici au fost similari parametrilor caracteristici adulților. Rezultatele acestui studiu nu au sugerat faptul că vârsta, masa corporală sau sexul au efecte semnificative asupra expunerii sistemice la aliskiren (vezi pct. 4.2).

Rezultele dintr-un studiu *in vitro* MDR1 pe țesut uman au sugerat un model al maturizării transportorului MDR1 (P-gp) dependent de vârstă și tipul de țesut. S-a observat o variabilitate individuală mare a nivelurilor de exprimare mRNA (până la 600 ori). Exprimarea hepatică MDR1 mRNA a fost semnificativ mai mică din punct de vedere statistic în mostre prelevate de la fetuși, nou-născuți și copii cu vârsta până la 23 luni.

Nu poate fi determinată vârsta la care sistemul de transportori este maturizat. Există posibilitatea unei supraexpunerii la aliskiren la copiii care au un sistem imatur al sistemului MDR1 (P-gp) (vezi „Transportori” de mai sus și pct. 4.2, 4.4 and 5.3).

Amlodipină

Absorbție

Administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a estimat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatic.

Metabolizare și eliminare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi, cu 10% din compusul-mamă și 60% din metaboliți excretați în urină.

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile.

Linearitate

Amlodipina prezintă o farmacocinetică lineară în intervalul terapeutic de 5 mg și 10 mg.

Aliskiren/amlodipină

După administrarea orală a Rasilamlo, timpul mediu al concentrației plasmatică maxime se situează într-un interval de 3 ore pentru aliskiren și 8 ore pentru amlodipină. Rata și mărimea absorbției Rasilamlo sunt similare à jeun cu cele ale aliskiren și amlodipinei când sunt administrate ca monoterapii individuale. Nu a fost efectuat pentru Rasilamlo niciun studiu privind bioechivalența în condițiile unui regim alimentar cu conținut redus de grăsimi.

Rezultatele unui studiu privind efectul alimentelor, utilizând o masă standard cu conținut ridicat de grăsimi împreună cu un comprimat în combinație fixă de 300 mg/10 mg au evidențiat faptul că alimentele reduc rata și mărimea absorbției aliskirenului din comprimatul în combinație fixă cu o intensitate a efectului similară cu cel al aliskirenului în monoterapie. Conform prezentării în monoterapie, alimentele nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei din comprimatul în combinație fixă.

Caracteristici la pacienți

Aliskiren

Aliskirenul este un tratament antihipertensiv eficace administrat o dată pe zi pacienților adulți, indiferent de sex, vârstă, indicele masei corporale și etnie.

ASC este cu 50% mai mare la vârstnici (>65 ani) decât la subiecții tineri. Sexul, greutatea corporală și etnia nu au influențe relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii aliskirenului.

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și C_{max} relative ale aliskirenului la subiecții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și în starea de echilibru. Aceste modificări observate însă nu s-au corelat cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Aliskiren nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și 1,73 m²).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a C_{max} de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost afectată semnificativ la pacienții cu boală hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă.

Amlodipină

Timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire prin eliminare. Creșterile ASC și timpul de înjumătățire prin eliminare la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă s-au situat la nivelurile așteptate pentru grupa de vârstă din acest studiu (vezi pct. 4.4).

A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la nivel populațional, la 74 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), cărora li s-au administrat doze de amlodipină între 1,25 mg și 20 mg, o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul oral specific (Cl/F) a fost de 22,5 l/oră respectiv de 27,4 l/oră la pacienți de sex masculin și de 16,4 l/oră respectiv 21,3 l/oră la pacienți de sex feminin. A fost observată o mare variabilitate a expunerii în rândul indivizilor. Datele raportate la copii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală.

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. Prin urmare, se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Aliskiren

Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu de 6 luni la șoareci transgenici. Nu s-a detectat potențial carcinogen. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecumului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Deși aliskirenul are potențial cunoscut de iritare, limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate *in vitro* și *in vivo*. Testele au inclus analize *in vitro* ale celulelor bacteriene și de mamifere și evaluări *in vivo* la șobolan.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au condus la expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (300 mg).

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției nervoase centrale, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritare locală și efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

Studii efectuate la animale tinere

A fost efectuat un studiu privind toxicitatea la doza repetată, la șobolani tineri, la 8 zile post-partum, timp de 4 săptămâni, cu doze de aliskiren de 30, 100 sau 300 mg/kg și zi. Au fost observate mortalitate acută ridicată (în interval de câteva ore) și morbiditate severă la 100 and 300 mg/kg și zi (de 2,3 și 6,8 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) în funcție de mg/m^2 , la un pacient adult cu o masă corporală de 60 kg), fără a se putea stabili cauza decesului și fără semne sau simptome prealabile. Raportul dintre doza letală de 100 mg/kg și zi și nivelul de doze la care nu s-au observat reacții adverse de 30 mg/kg și zi este neașteptat de mic.

A fost efectuat un alt studiu privind toxicitatea la doza repetată, la șobolani tineri, la 14 zile post-partum, timp de 8 săptămâni, cu doze de aliskiren de 30, 100 sau 300 mg/kg și zi. S-a observat mortalitatea întârziată la administrarea de 300 mg/kg și zi (de 8,5 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) în funcție de mg/m^2 , la un pacient adult cu o masă corporală de 60 kg), fără a se putea stabili cauza decesului.

Nu au fost observate efecte asupra comportamentului sau funcției de reproducere la șobolani tineri supraviețuitori.

Expunerea plasmatică la aliskiren (ASC) la șobolani cu vârsta de 8 zile a fost de aproape 4 ori mai mare decât la șobolani cu vârsta de 14 zile, la o doză de 100 mg/kg și zi. Expunerea plasmatică la aliskiren, la șobolani cu vârsta de 14 zile, a fost de 85 până la 387 ori mai mare decât la șobolani adulți cu vârsta de 64 zile.

A fost efectuat un studiu cu administrarea unei doze unice la șobolani tineri, cu vârsta de 14, 21, 24, 28, 31 sau 36 zile post-partum. Nu s-au observat mortalitate sau toxicitate semnificative. Expunerea plasmatică a fost de aproximativ 100 ori mai mare la șobolani cu vârsta de 14 zile și de 3 ori mai mare la șobolani cu vârsta de 21 zile comparativ cu șobolani adulți.

A fost efectuat un studiu mecanistic pentru a investiga relația dintre vârstă, expunerea la aliskiren și maturizarea expresiei MDR1 și OATP2 la șobolani. Rezultatele au evidențiat faptul că modificările asociate dezvoltării, determinate de expunerea la aliskiren, au fost corelate cu ontogeneza maturizării transportorilor la nivelul jejunului, ficatului, rinichilor și creierului.

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la șobolani, cu vârste de la 8 la 28 zile, după administrarea aliskiren 3 mg/kg. Clearance-ul aliskirenului a crescut dependent de vârstă. Clearance-ul la șobolani cu vârsta de 8 sau 14 zile a fost similar, dar, la aceste vârste, clearance-ul a fost de numai aproximativ 23% din clearance-ul la șobolani cu vârsta de 21 zile și 16% din clearance-ul la șobolani cu vârsta de 28 zile.

Aceste studii indică faptul că expunerea excesivă la aliskiren (>400 ori mai mare la șobolani în vârstă de 8 zile comparativ cu șobolani adulți) și toxicitatea acută ridicată la șobolani tineri sunt cauzate de imaturitatea MDR1, ceea ce sugerează faptul că, la pacienții copii și adolescenți cu MDR1 imatur, există un potențial de supraexpunere la aliskiren (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Amlodipină

Datele de siguranță pentru amlodipină sunt bine stabilite atât clinic, cât și non-clinic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoareci cărora li s-a administrat amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a obține doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale acestui medicament la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Rasilamlo

Studiile preclinice de siguranță au demonstrat că combinația de aliskiren și amlodipină a fost bine tolerată la șobolani. Datele rezultate din studiile privind toxicitatea orală la 2 și 13 săptămâni la șobolani au fost conforme cu cele privind aliskiren și amlodipina când ambele substanțe active sunt administrate în monoterapie. Nu au existat toxicități noi sau niveluri mărite de toxicitate care au fost asociate cu oricare dintre cele două componente.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Înveliș

Hipromeloză
Macrogol
Talc
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere PVC/PCTFE - Al:
18 luni

Blistere PA/Al/PVC - Al:
18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere cu calendar din PVC/policlorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56, 98 comprimate
Ambalaje colective conținând 280 comprimate (20 ambalaje de câte 14)

Blistere cu calendar din PVC/policlorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al:
Ambalaj unic conținând 30, 90 comprimate
Ambalaj doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) containing 56x1 comprimat
Ambalaje colective (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând 98x1 comprimat
(2 ambalaje de câte 49x1)

Blistere cu calendar din PA/Al/PVC – Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56 comprimate
Ambalaje colective conținând 98 comprimate (2 ambalaje de câte 49) și 280 comprimate (20 ambalaje de câte 14)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/043-056

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 aprilie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU AMBALAJ UNIC/CUTIE CU UNITATE DE AMBALAJ (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 150 mg/5 comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 5 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
56x1 comprimat
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/001	14 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/010	14 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/002	28 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/011	28 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/003	30 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/004	56 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/012	56 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/007	56x1 comprimat (blister PVC/PCTFE cu doză unică)
EU/1/11/686/005	90 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/006	98 comprimate (blister PVC/PCTFE)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 5 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Componenta unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49 comprimate.
Componenta unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49x1 comprimat.
Componenta unui ambalaj colectiv conținând 20 de ambalaje, fiecare conținând 14 comprimate.
A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/013

98 tablets (2x49, blistere PA/Al/PVC)

EU/1/11/686/008

98 tablets (2x49x1, blistere PVC/PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate)

EU/1/11/686/009

280 tablets (20x14, blistere PVC/PCTFE)

EU/1/11/686/014

280 tablets (20x14, blistere PA/Al/PVC)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (CU CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 5 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje de câte 49) comprimate.
Ambalaj colectiv conținând 280 (20 ambalaje de câte 14) comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/013

EU/1/11/686/008

EU/1/11/686/009

EU/1/11/686/014

98 comprimate (2x49, blistere PA/Al/PVC)

98 comprimate (2x49x1, blistere PVC/PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate)

280 comprimate (20x14, blistere PVC/PCTFE)

280 comprimate (20x14, blistere PA/Al/PVC)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

NUMAI BLISTERE CU CALENDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE (PCTFE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimate
Aliskiren/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU AMBALAJ UNIC/CUTIE CU UNITATE DE AMBALAJ (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 10 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
56x1 comprimat
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/015	14 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/024	14 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/016	28 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/025	28 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/017	30 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/018	56 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/026	56 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/021	56x1 comprimat (blister PVC/PCTFE cu doză unică)
EU/1/11/686/019	90 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/020	98 comprimate (blister PVC/PCTFE)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 10 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Componenta unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49 comprimate.
Componenta unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49x1 comprimat.
Componenta unui ambalaj colectiv conținând 20 de ambalaje, fiecare conținând 14 comprimate.
A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/027

98 tablets (2x49, blistere PA/Al/PVC)

EU/1/11/686/022

98 tablets (2x49x1, blistere PVC/PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate)

EU/1/11/686/023

280 tablets (20x14, blistere PVC/PCTFE)

EU/1/11/686/028

280 tablets (20x14, blistere PA/Al/PVC)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (CU CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 10 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje de câte 49) comprimate.
Ambalaj colectiv conținând 280 (20 ambalaje de câte 14) comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/027

EU/1/11/686/022

EU/1/11/686/023

EU/1/11/686/028

98 comprimate (2x49, blistere PA/Al/PVC)

98 comprimate (2x49x1, blistere PVC/PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate)

280 comprimate (20x14, blistere PVC/PCTFE)

280 comprimate (20x14, blistere PA/Al/PVC)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

NUMAI BLISTERE CU CALENDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE (PCTFE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimate
Aliskiren/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU AMBALAJ UNIC/CUTIE CU UNITATE DE AMBALAJ (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 5 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
56x1 comprimat
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/029	14 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/038	14 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/030	28 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/039	28 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/031	30 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/032	56 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/040	56 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/035	56x1 comprimat (blister PVC/PCTFE cu doză unică)
EU/1/11/686/033	90 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/034	98 comprimate (blister PVC/PCTFE)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 5 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

Componenta unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49 comprimate.
Componenta unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49x1 comprimat.
Componenta unui ambalaj colectiv conținând 20 de ambalaje, fiecare conținând 14 comprimate.
A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/041

98 tablets (2x49, blistere PA/Al/PVC)

EU/1/11/686/036

98 tablets (2x49x1, blistere PVC/PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate)

EU/1/11/686/037

280 tablets (20x14, blistere PVC/PCTFE)

EU/1/11/686/042

280 tablets (20x14, blistere PA/Al/PVC)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (CU CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 5 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje de câte 49) comprimate.
Ambalaj colectiv conținând 280 (20 ambalaje de câte 14) comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/041

EU/1/11/686/036

EU/1/11/686/037

EU/1/11/686/042

98 comprimate (2x49, blistere PA/Al/PVC)

98 comprimate (2x49x1, blistere PVC/PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate)

280 comprimate (20x14, blistere PVC/PCTFE)

280 comprimate (20x14, blistere PA/Al/PVC)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

NUMAI BLISTERE CU CALENDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE (PCTFE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimate
Aliskiren/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU AMBALAJ UNIC/CUTIE CU UNITATE DE AMBALAJ (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 10 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
56x1 comprimat
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/043	14 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/052	14 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/044	28 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/053	28 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/045	30 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/046	56 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/054	56 comprimate (blister PA/Al/PVC)
EU/1/11/686/049	56x1 comprimat (blister PVC/PCTFE cu doză unică)
EU/1/11/686/047	90 comprimate (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/048	98 comprimate (blister PVC/PCTFE)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 10 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Componenta unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49 comprimate.
Componenta unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49x1 comprimat.
Componenta unui ambalaj colectiv conținând 20 de ambalaje, fiecare conținând 14 comprimate.
A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/055

EU/1/11/686/050

EU/1/11/686/051

EU/1/11/686/056

98 tablets (2x49, blistere PA/Al/PVC)

98 tablets (2x49x1, blistere PVC/PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate)

280 tablets (20x14, blistere PVC/PCTFE)

280 tablets (20x14, blistere PA/Al/PVC)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (CU CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat de aliskiren) și 10 mg amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje de câte 49) comprimate.
Ambalaj colectiv conținând 280 (20 ambalaje de câte 14) comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/686/055

EU/1/11/686/050

EU/1/11/686/051

EU/1/11/686/056

98 comprimate (2x49, blistere PA/Al/PVC)

98 comprimate (2x49x1, blistere PVC/PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate)

280 comprimate (20x14, blistere PVC/PCTFE)

280 comprimate (20x14, blistere PA/Al/PVC)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

NUMAI BLISTERE CU CALENDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE (PCTFE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimate
Aliskiren/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimate filmate
Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimate filmate
Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimate filmate
Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Rasilamlo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasilamlo
3. Cum să utilizați Rasilamlo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rasilamlo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rasilamlo și pentru ce se utilizează

Ce este Rasilamlo

Rasilamlo conține două substanțe active, numite aliskiren și amlodipină. Ambele substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune).

Aliskiren este un inhibitor de renină. Acesta reduce cantitatea de angiotensină II pe care o poate produce organismul. Angiotensina II determină îngustarea vaselor de sânge, ceea ce conduce la creșterea tensiunii arteriale. Reducerea cantității de angiotensină II permite vaselor de sânge să se relaxeze; acest lucru reduce tensiunea arterială.

Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de blocanți ai canalelor de calciu, ceea ce contribuie la controlul tensiunii arteriale crescute. Amlodipina determină dilatarea și relaxarea vaselor de sânge, astfel tensiunea arterială este redusă.

Tensiunea arterială mare sporește volumul de activitate al inimii și arterelor. Dacă această situație continuă o perioadă îndelungată de timp, poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii și rinichilor și poate conduce la atac cerebral, insuficiență cardiacă, atac de cord sau insuficiență renală. Reducerea tensiunii arteriale la un nivel normal reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.

Pentru ce se utilizează Rasilamlo

Rasilamlo este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale crescute la pacienți adulți a căror tensiune arterială nu este controlată suficient cu aliskiren sau amlodipină administrate în monoterapie.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasilamlo

Nu utilizați Rasilamlo

- dacă sunteți alergic la aliskiren, amlodipină, la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau la alte medicamente derivate din dihidropiridină (cunoscute ca blocați ai canalelor de calciu).
 - dacă ați prezentat următoarele forme de angioedem (dificultăți de respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii)
 - angioedem la administrarea de aliskiren
 - angioedem ereditar
 - angioedem cu cauză necunoscută
 - dacă sunteți gravidă între lunile trei și nouă de sarcină
 - dacă luați oricare dintre următoarele medicamente
 - ciclosporina (un medicament utilizat în transplant pentru a preveni respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică)
 - itraconazolul (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor fungice)
 - chinidina (un medicament utilizat pentru a corecta ritmul inimii)
 - dacă aveți diabet sau funcția rinichilor afectată și sunteți tratat cu oricare dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un blocant al receptorilor angiotensinei II, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan
 - dacă pacientul are vârsta sub 2 ani
 - dacă aveți tensiune arterială foarte redusă
 - dacă ați suferit un șoc, inclusiv șoc cardiogenic
 - dacă prezentați îngustarea valvei aortice (stenoza aortică)
 - dacă aveți insuficiență cardiacă după un infarct miocardic acut

Dacă oricare din aceste cazuri este valabil pentru dumneavoastră, nu luați Rasilamlo și spuneți medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rasilamlo, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă suferiți de vărsături sau diaree sau dacă utilizați un diuretic (un medicament pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră)
 - dacă ați prezentat deja angioedem (dificultăți de respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii). Dacă se întâmplă acest lucru, încetați tratamentul cu Rasilamlo și contactați-l pe medicul dumneavoastră
 - dacă luați oricare dintre următoarele clase de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril
- sau
- un blocant al receptorilor angiotensinei II, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan
 - dacă aveți diabet (nivel ridicat de zahăr în sânge)
 - dacă suferiți de probleme ale inimii
 - dacă sunteți pe regim cu conținut redus de sare
 - dacă volumul de urină pe care îl eliminați a scăzut în mod pronunțat timp de 24 de ore sau mai mult și/sau dacă aveți probleme renale grave (de exemplu, aveți nevoie de dializă) sau de îngustarea sau blocarea arterelor care perfuzează rinichii cu sânge
 - dacă aveți funcția renală afectată, medicul dumneavoastră va evalua cu atenție dacă Rasilamlo este adecvat pentru dumneavoastră și poate dori să vă urmărească cu atenție
 - dacă suferiți de probleme hepatice (funcție hepatică afectată)

- dacă aveți stenoză a arterei renale (îngustarea vaselor sanguine la unu sau ambii rinichi)
- dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă gravă (un tip de afecțiune cardiacă în care inima nu poate pompa suficient sânge în organism).

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la „Nu utilizați Rasilamlo”.

Copii și adolescenți

Rasilamlo este destinat utilizării la adulți.

Rasilamlo nu trebuie utilizat la copii cu vârste între 0 și sub 2 ani. Nu trebuie utilizat la copii cu vârste cuprinse între 2 și sub 6 ani și nu este recomandat pentru a fi utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani la sub 18 ani.

Vârstnici

La majoritatea pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, doza de aliskiren de 300 mg nu indică niciun beneficiu suplimentar în reducerea tensiunii arteriale comparativ cu doza de 150 mg.

Rasilamlo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente:

- un blocant al receptorilor angiotensinei II sau un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Rasilamlo” și „Atenționări și precauții”)
- medicamente utilizate pentru reducerea tensiunii arteriale, diuretice (medicamente pentru mărirea cantității de urină pe care o produce organismul dumneavoastră), mai ales medicamente care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, substituenți de săruri care conțin potasiu sau heparină
- ketoconazol, un medicament utilizat în tratamentul infecțiilor micotice
- verapamil, un medicament utilizat pentru a scădea tensiunea arterială, pentru a corecta ritmul inimii sau pentru a trata angina pectorală.
- claritromicină, telitromicină, eritromicină, care sunt antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor
- amiodaronă, un medicament utilizat pentru tratarea ritmului anormal al inimii
- atorvastatină, un medicament utilizat pentru tratarea nivelului ridicat de colesterol
- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru a trata un anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea)
- medicamente antiepileptice (de exemplu, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă)
- rifampicină, un medicament utilizat pentru prevenirea sau tratarea infecțiilor
- sunătoare (*hypericum perforatum*), un medicament pe bază de plante medicinale, utilizat pentru a crește buna dispoziție
- anumite tipuri de medicamente pentru combaterea durerii numite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (utilizate mai ales la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani)
- diltiazem, un medicament utilizat pentru tratarea problemelor inimii
- ritonavir, un medicament utilizat pentru infecțiilor virale

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte precauții dacă luați unul dintre medicamentele următoare:

- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru a trata un anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea)
- unele medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor, cum este ketoconazolul

Rasilamlo împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să evitați să utilizați acest medicament împreună cu suc de fructe și/sau băuturi care conțin extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante).

Sarcina

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă (vezi pct. Nu utilizați Rasilamlo). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, întrerupeți imediat administrarea și discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Rasilamlo înainte de a rămâne gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Rasilamlo.

Rasilamlo nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Rasilamlo nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul în care copilul dumneavoastră este nou-născut sau s-a născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Amlodipina, una dintre substanțele active din Rasilamlo vă poate provoca amețeli și somnolență. Dacă se manifestă acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu utilizați utilaje sau mașini.

3. Cum să utilizați Rasilamlo

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră și nu depășiți doza recomandată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza obișnuită de Rasilamlo este de un comprimat pe zi.

Efectul asupra tensiunii arteriale se observă în maximum 1 săptămână, iar efectul maxim este atins în aproximativ 4 săptămâni. Dacă tensiunea arterială nu este controlată după 4 până la 6 săptămâni, medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza.

Mod de administrare

Înghițiți comprimatul întreg, cu puțină apă. Trebuie să administrați acest medicament cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Trebuie să evitați să utilizați acest medicament împreună cu suc de fructe și/sau băuturi care conțin extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante). În timpul tratamentului dumneavoastră, medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza în funcție de răspunsul tensiunii dumneavoastră arteriale.

Dacă luați mai mult Rasilamlo decât trebuie

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate de Rasilamlo, contactați imediat un medic. Puteți necesita îngrijire medicală.

Dacă uitați să luați Rasilamlo

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-o imediat ce vă amintiți și luați apoi doza următoare la ora obișnuită. Dacă vă amintiți de doza uitată abia în ziua următoare, trebuie să luați pur și simplu comprimatul următor la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Nu încetați utilizarea acestui medicament, chiar și în cazul în care vă simțiți bine, decât dacă medicul vă spune să procedați astfel. Adesea, persoanele cu tensiune arterială mare nu observă niciun semn al acestei probleme. Mulți se simt absolut normal. Este foarte important să luați acest medicament exact așa cum vă spune medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate și a reduce riscul reacțiilor adverse. Prezența-vă la vizitele medicale chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Leșinul și/sau amețea legate de tensiunea arterială redusă ar putea apărea la începutul tratamentului cu Rasilamlo. Dacă prezentați aceste reacții, spuneți **imediat** medicului dumneavoastră.

Ca în cazul oricărei combinații a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse asociate fiecărei componente individuale. La administrarea Rasilamlo, pot apărea reacțiile adverse raportate anterior la administrarea uneia sau ambelor dintre cele două substanțe active (aliskiren și amlodipină) ale Rasilamlo, enumerate mai jos.

Unele reacții adverse pot fi grave:

Câțiva pacienți au prezentat aceste reacții adverse grave. **Dacă apare oricare dintre următoarele reacții, spuneți medicului dumneavoastră imediat:**

- Reacții adverse severe la nivelul pielii (necroză epidermică toxică și/sau reacții la nivelul mucoasei bucale – înroșirea pielii, vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumarea pielii, febră) (*mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane*).
- Reacție alergică severă cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, umflare a feței, a buzelor sau a limbii, dificultate la respirare, amețeli (*rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane*).
- Greață, pierderea apetitului alimentar, urină închisă la culoare sau îngălbenirea pielii și ochilor (pot fi semne ale unei tulburări a ficatului) (*cu frecvență necunoscută*).

Alte reacții adverse pot include:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- tensiune arterială mică
- umflare, inclusiv umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edem periferic)
- diaree
- dureri articulare (artralgie)
- concentrație crescută a potasiului în sânge
- amețeli
- insomnie
- durere de cap
- roșeață a feței însoțită de senzație de căldură

- durere abdominală
- greață
- oboseală
- palpitații (conștientizare a bătăilor inimii)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- erupții pe piele (acestea pot fi, de asemenea, un semn al reacțiilor alergice sau angioedemului – vezi reacții adverse “Rare” de mai jos)
- tulburări renale, inclusiv insuficiență renală acută (cantitate de urină sever redusă)
- reacții severe la nivelul pielii (necroliză epidermică toxică și/sau reacții la nivelul mucoasei bucale – înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor și gurii, descuamarea pielii, febră)
- tuse
- mâncărimi
- erupții trecătoare pe piele (inclusiv erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi și urticarie)
- valori crescute ale enzimelor ficatului
- insomnie
- modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate)
- depresie
- tremor
- tulburări ale gustului
- pierderea bruscă, temporară a conștienței
- sensibilitatea redusă a pielii
- furnicături sau amorțeală
- tulburare de vedere (inclusiv vedere dublă)
- țuit în urechi
- scurtare a respirației
- secreții nazale
- vărsături
- disconfort stomacal după masă
- modificări ale obiceiurilor intestinale (inclusiv diaree și constipație)
- senzație de gură uscată
- căderea părului
- pete roșii pe piele
- decolorarea pielii
- transpirație excesivă
- erupție trecătoare pe piele generalizată
- durere musculară
- crampe musculare
- dureri de spate
- tulburări de urinare
- urinare nocturnă
- urinare frecventă
- impotență
- mărirea sânilor la bărbați
- durere în piept
- slăbiciune
- durere
- stare de rău
- creștere în greutate
- scădere în greutate.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- reacție alergică severă (reacție anafilactică)
- reacții alergice (hipersensibilitate) și angioedem (simptome care includ dificultăți de respirație sau înghițire, erupții trecătoare la nivelul pielii, mâncărime, urticarie sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii, amețeli)
- valori crescute ale creatininei din sânge
- înroșirea pielii (eritem)
- confuzie.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- nivel redus al globulelor albe și plachetelor sanguine
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- rigiditate musculară crescută și incapacitate de întindere a mușchilor
- senzație de amorțeală sau furnicături cu senzație de arsură la nivelul degetelor de la mâini și de la picioare
- infarct miocardic
- ritm neregulat al bătăilor inimii
- inflamare a vaselor de sânge
- durere severă în partea superioară a stomacului
- inflamare a mucoasei gastrice
- gingii sângerânde, moi sau mărite
- inflamarea ficatului
- valori anormale ale testelor funcției ficatului
- reacție pe piele însoțite de înroșirea și descuamarea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii
- piele uscată, erupție trecătoare pe piele, erupție trecătoare pe piele cu mâncărime
- erupție trecătoare cu descuamarea pielii
- erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamarea pielii, febră
- umflarea mai ales a feței și gâtului
- sensibilitate crescută a pielii la expunerea la soare.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- amețeală, cu senzație de învârtire
- valori scăzute ale sodiului în sânge

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, adresați-vă medicului dumneavoastră. Este posibil să trebuiască să întrerupeți tratamentul cu Rasilamlo.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rasilamlo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rasilamlo

- Fiecare comprimat filmat Rasilamlo 150 mg/5 mg conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 5 mg amlodipină (sub formă de besilat). Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).
- Fiecare comprimat filmat Rasilamlo 150 mg/10 mg conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 10 mg amlodipină (sub formă de besilat). Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, talc și oxid galben de fer (E172).
- Fiecare comprimat filmat Rasilamlo 300 mg/5 mg conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 5 mg amlodipină (sub formă de besilat). Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, talc și oxid galben de fer (E172).
- Fiecare comprimat filmat Rasilamlo 300 mg/10 mg conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 10 mg amlodipină (sub formă de besilat). Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, macrogol, talc și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Rasilamlo și conținutul ambalajului

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare galben deschis, convexe, ovale, cu „T2” inscripționat pe o parte și „NVR” pe cealaltă.

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare galben, convexe, ovale, cu „T7” inscripționat pe o parte și „NVR” pe cealaltă.

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare galben închis, convexe, ovale, cu „T11” inscripționat pe o parte și „NVR” pe cealaltă.

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare galben-marونی, convexe, ovale, cu „T12” inscripționat pe o parte și „NVR” pe cealaltă.

Rasilamlo este disponibil în ambalaje conținând 14, 28, 56 sau 98 comprimate (în blistere cu calendar), 30 sau 90 de comprimate (în blistere normale) și 56x1 comprimat (sub formă de blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate).

De asemenea, este disponibil în ambalaje colective de 98 comprimate (2 ambalaje de câte 49) și 280 comprimate (20 ambalaje de câte 14) în blistere cu calendar și 98x1 comprimat (2 ambalaje a 49x1) sub formă de blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

Fabricantul

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE CARE RECOMANDĂ MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS pentru aliskiren / aliskiren, amlodipină / aliskiren, hidroclorotiazidă, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Pe durata raportării, s-a considerat că reacțiile adverse grave și non-grave provenite din experiența de după punerea pe piață privind „hiponatremia” constituie o problemă. Prin urmare, a fost depus un raport cumulat de la Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP). Raportul cumulat a cuprins 187 cazuri dintre care 57 au fost adecvat documentate, în 8 dintre aceste cazuri neputând fi stabilită o relație cauză-efect. În alte 3 cazuri în care hiponatremia severă a fost asociată cu simptome neurologice, cum sunt edem cerebral sau confuzie majoră și edem cerebral, o relație cauză-efect nu a putut fi, de asemenea, exclusă.

DAPP a depus o analiză cuprinzând 1407 cazuri de „dispnee”. În 13 dintre cazuri, aceasta nu a reprezentat un criteriu pentru încetarea administrării medicamentului, iar în trei dintre cazuri aceasta nu a reprezentat un criteriu pentru reluarea administrării medicamentului. PRAC a considerat că aceste cazuri de încetare și reluare a administrării medicamentului constituie informații importante privind relația cauză-efect, contribuind la confirmarea problemei de siguranță.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile privind aliskiren/ aliskiren, amlodipină / aliskiren, hidroclorotiazidă, PRAC a considerat necesare modificările aduse informațiilor privind medicamentul. CHMP este de acord cu concluziile științifice ale PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru aliskiren / aliskiren, amlodipină / aliskiren, hidroclorotiazidă CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul(ele) care conțin(e) aliskiren / aliskiren, amlodipină / aliskiren, hidroclorotiazidă este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață.