

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 5 mg amlodipina (v obliki besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo rumena konveksna ovalna tableta z zaobljenim robom, z oznako "T2" vtisnjeno na eni strani in oznako "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rasilamlo je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren ali samo amlodipin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rasilamlo je ena tableta na dan.

Antihipertenzivno delovanje je opazno v 1 tednu, večji del učinka pa se razvije po približno 4 tednih. Če po 4 do 6 tednih zdravljenja krvni tlak še vedno ni urejen, je mogoče odmerek zvišati na največ 300 mg aliskirena/10 mg amlodipina. Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku in njegovemu kliničnemu odzivu.

Zdravilo Rasilamlo je mogoče jemati v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, razen v kombinaciji z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev II pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Odmerjanje pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z uporabo monoterapije z aliskirenom oziroma z amlodipinom

Zdravilo Rasilamlo 150 mg/5 mg je lahko primerno za bolnike, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z uporabo samo aliskirena 150 mg ali samo amlodipina v odmerku 5 mg.

Bolniki, pri katerih pri uporabi posameznih učinkovin zdravila pride do neželenih učinkov, zaradi katerih je treba znižati odmerek, lahko preidejo na uporabo zdravila Rasilamlo, ki vsebuje nižji odmerek te učinkovine, pri tem pa dosežejo podobno znižanje krvnega tlaka.

Pred prehodom na že pripravljeno kombinacijo zdravila je lahko priporočeno ločeno titriranje odmerkov vsake od posameznih učinkovin. Kadar je to klinično primerno in v skladu z zgoraj omenjenimi priporočili za odmerjanje, velja razmisliti tudi o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (z GFR 89-60 ml/min/1,73 m² oziroma 59-30 ml/min/1,73 m²) začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR <30 ml/min/1,73 m²) uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotavljali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso proučevali farmakokinetike amlodipina, zato je pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

Starejši ljudje (stari več kot 65 let)

Izkušeni pri uporabi zdravila Rasilamlo, zlasti pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo, zato je pri teh bolnikih potrebna posebna previdnost. Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri starejših bolnikih je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rasilamlo pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Uporaba zdravila Rasilamlo je kontraindicirana pri otrocih pred dopolnjenim 2. letom starosti, medtem ko pri otrocih po dopolnjenem 2. letu in pred dopolnjenim 6. letom starosti zdravila ne bi smeli uporabljati zaradi pomislekov glede varnosti v povezavi z možnostjo prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavja 4.3, 4.4, 5.2 in 5.3).

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele z malo vode. Zdravilo Rasilamlo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Sočasni uporabi s sadnim sokom oziroma z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje), se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali druge derivate dihidropiridina.
- Anamneza angioedema zaradi aliskirena.
- Dedni ali idiopatski angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6)
- Kontraindicirana je sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom oziroma z itraconazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in z drugimi močnimi zaviralci P-gp (na primer s kinidinom) (glejte poglavje 4.5).
- Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba zdravila Rasilamlo in zaviralcev ACE ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev II (glejte poglavja 4.5 in 5.1).
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Obstrukcija iztočnega kanala levega prekata (npr. huda aortna stenoza).
- Hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.
- Otroci pred dopolnjenim 2. letom starosti (glejte poglavji 4.2 in 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Rasilamlo prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovzetnih osebah so bile opisane hipotenzija, sinkopa, možganska kap, hiperkaliemija in zmanjšanje delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti v kombinaciji z zdravili, ki vplivajo na ta sistem (glejte poglavje 5.1). Dvojna blokada sistema RAAS s kombinacijo aliskirena in zaviralcev ACE ali antagonistev receptorjev angiotenzina II zato ni priporočljiva. Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Pri uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni na voljo nobenih podatkov glede kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti (glejte poglavje 5.1).

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje in se zdravijo s furosemidom ali torasemidom (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za simptomatsko hipotenzijo

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Rasilamlo lahko pride do simptomatske hipotenzije v naslednjih primerih:

- pri bolnikih z izrazito hipovolemijo ali pri bolnikih s primanjkljajem natrija (na primer pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov) ali
- pri kombinirani uporabi aliskirena in drugih zdravil, ki delujejo na RAAS.

Hipovolemijo ali pomanjkanje natrija je treba odpraviti pred dajanjem zdravila Rasilamlo ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom. V kratkoročnih kontroliranih študijah je pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hiperstenzijo in so jemali zdravilo Rasilamlo, le malokrat prišlo do hipotenzije (pri 0,2 %).

Okvara ledvic

V kliničnih študijah aliskirena niso raziskovali pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatinin v serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,70 \text{ mg/dl}$ pri ženskah in $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oziroma $2,00 \text{ mg/dl}$ pri moških in/ali ocenjeno GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je potreba previdnost pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinutvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom so opazali zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšán, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Rasilamlo ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Anafilaktične reakcije in angioedem

V obdobju trženja zdravila so opazali anafilaktične reakcije v času zdravljenja z aliskirenom (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z antagonisti angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k preobčutljivosti.

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do anafilaktične reakcije ali angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Rasilamlo takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljani. Bolnikom je treba naročiti, da zdravnika takoj obvestijo o kakršnihkoli znakih, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če opažajo težave pri dihanju ali požiranju, otekanje v obraz, okončine, oči, ustnice ali jezik. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Pediatrična populacija

Aliskiren je substrat *P-glikoproteina* (P-gp) in pri otrocih z nezrelim prenašalnim sistemom P-gp lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu. Ker ni mogoče določiti, pri kateri starosti je prenašalni sistem zrel (glejte poglavji 5.2 in 5.3), je uporaba zdravila Rasilamlo kontraindicirana pri otrocih pred dopolnjenim 2. letom starosti, poleg tega pa zdravila ne bi smeli uporabljati tudi pri otrocih po dopolnjenem 2. letu in pred dopolnjenim 6. letom starosti.

Omejeni podatki o varnosti so na voljo iz farmakokinetične študije, v kateri so z aliskirenom zdravili 39 otrok s hipertenzijo po dopolnjenem 6. letu in pred dopolnjenim 18. letom starosti (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o interakcijah zdravila Rasilamlo

Študij medsebojnega delovanja zdravila Rasilamlo z drugimi zdravili niso opravili, zato so v tem poglavju navedeni podatki o znanih interakcijah drugih zdravil z vsako od posameznih učinkovin.

Pri zdravih prostovoljcih sočasna uporaba aliskirena in amlodipina ne povzroča bistvenih sprememb farmakodinamske izpostavljenosti (AUC) posameznih učinkovin in njunih najvišjih koncentracij (C_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Kontraindicirana zdravila (glejte poglavje 4.3)

- Močni zaviralci P-gp

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat, AUC pa približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri večjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5-krat in zviša njegovo C_{max} za 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki se jih ne priporoča (glejte poglavje 4.2)

- Sadni sok in napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke

Uživanje sadnega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba grenivkinega soka z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Sočasna uporaba pomarančnega soka z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 62 %, sočasna uporaba jabolčnega soka pa za 63 %. Do navedenega zmanjšanja AUC verjetno pride zato, ker sestavine sadnega soka v gastrointestinalnem traktu zavirajo privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca za organske anione. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se sadnega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasilamlo. Vpliva napitkov, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje), na absorpcijo aliskirena niso proučevali, vendar sadni, zelenjavni in mnogi drugi rastlinski pripravki v veliki meri vsebujejo sestavine, ki bi lahko zavirale privzem aliskirena s pomočjo polipeptidnega prenašalca organskih anionov. Iz tega razloga se napitkov, ki vsebujejo rastlinske izvlečke, vključno z zeliščnimi čaji, ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasilamlo.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s aliskirenom, antagonistev receptorjev angiotenzina II in zaviralcev ACE

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, možganske kapi, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, pri katerih je potrebna previdnost pri sočasni uporabi

- Interakcije povezane s P-gp

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem (glejte poglavje 5.2). V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. D rugi induktorji P-gp (šentjanževka) bi lahko zmanjšali biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

- Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) z aliskirenom (300 mg) je povzročila zvečanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (klaritromicinom, telitromicinom, eritromicinom, amiodaronom).

- Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost.

- Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Sočasna uporaba aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

- *Furosemid in torasemid*

Sočasna peroralna uporaba aliskirena in furosemda ni vplivala na farmakokinetiko aliskirena, je pa zmanjšala izpostavljenost furosemidu za 20-30 % (vpliva aliskirena na intramuskularno ali intravensko aplicirani furosemid niso raziskali). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba več odmerkov furosemda (60 mg/dan) sočasno z aliskirenom (300 mg/dan) v prvih 4 urah zmanjšala izločanje natrija z urinom za 31 %, celoten volumen urina pa za 24 % v primerjavi z uporabo samo furosemda. Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali furosemid in aliskiren v odmerku 300 mg, je bila povprečna telesna masa (84,6 kg) večja kot pri bolnikih, ki so prejemali samo furosemid (83,4 kg). Pri uporabi aliskirena v odmerku 150 mg/dan so opazali manjše spremembe farmakokinetike in učinkovitosti furosemda.

Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da so po sočasnem odmerjanju z aliskirenom uporabljali višje odmerke torasemida. Znano je, da izločanje torasemida skozi ledvice posredujejo prenašalci organskih anionov (angl. organic anion transporters, OAT). Aliskiren se le v majhni meri izloča skozi ledvice in po peroralnem odmerjanju je mogoče v urinu prestreči samo 0,6 % odmerka aliskirena (glejte poglavje 5.2). Ker pa so dokazali, da je aliskiren substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1A2 (OATP1A2) (glejte možnost medsebojnega delovanja z zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov), obstaja možnost, da aliskiren z oviranjem procesa absorpcije znižuje izpostavljenost torasemidu v plazmi.

Zato je pri bolnikih, ki prejemajo tako aliskiren kot peroralni furosemid ali torasemid, pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom ali, s torasemidom z aliskirenom priporočljivo spremljanje učinkov furosemda oziroma torasemida, da ne bi prišlo do sprememb volumna zunajceličnih tekočin in možnosti volumske preobremenitve (glejte poglavje 4.4).

- *Varfarin*

Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

- *Medsebojno delovanje s hrano*

Pokazalo se je, da obroki (z veliko ali z majhno vsebnostjo maščob) bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena (glejte poglavje 4.2). Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da bi imelo uživanje raznih vrst hrane in/ali pijače pri tem aditiven učinek, vendar možnosti zmanjšane biološke uporabnosti aliskirena zaradi navedenega aditivnega učinka niso proučevali in je zato ni mogoče izključiti. Sočasni uporabi aliskirena s sadnim sokom oziroma z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke, kar vključuje tudi zeliščne čaje, se je treba izogibati.

Zdravila brez interakcij z zdravilom Rasilamlo

- Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.
- Ob sočasni uporabi aliskirena z metforminom ($\downarrow$ 28 %), amlodipinom ($\uparrow$ 29 %) ali s cimetidinom ($\uparrow$ 19 %) sta se $C_{\max}$ ali AUC aliskirena spremenila za 20 % do 30 %. Pri sočasni uporabi z atorvastatinom sta se AUC in $C_{\max}$ aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba aliskirena ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih zdravil.
- Aliskiren lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina in verapamila.

- *Medsebojno delovanje s CYP450*

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi s citokromoma P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte zgoraj in spodaj Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom).

- *Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp*

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %. Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti aliskirena. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena.

- *Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov*

Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato obstaja pri sočasni uporabi možnost medsebojnega delovanja med zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje s sadnim sokom).

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z amlodipinom

Vpliv drugih zdravil na amlodipin

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

- *Induktorji CYP3A4*

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, Hypericum perforatum) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

- *Grenivkin sok*

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vpliv amlodipina na druga zdravila

- Zniževanje krvnega tlaka, ki ga povzroča amlodipin, se sešteva z zniževanjem krvnega tlaka, ki ga povzročajo druga antihipertenzivna zdravila.

- Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejema amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Brez interakcij

- V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina in ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravstveni delavci, ki predpisujejo zdravilo Rasilamlo, morajo ženskam v rodni dobi razložiti možna tveganja uporabe zdravila med nosečnostjo. Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno drugo antihipertenzivno zdravljenje, saj ženske, ki nameravajo zanositi, ne smejo uporabljati zdravila Rasilamlo.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, tudi aliskirena ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindiciran pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo pri človeku niso dokazali. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso opazili toksičnega delovanja razen zakasnitve in podaljšanja poroda pri odmerkih, ki so bili 50-krat višji od najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah je uporaba priporočena samo v primeru, da ni na voljo nobene varnejše možnosti, bolezen sama pa pomeni večje tveganje tako za mater kot za plod.

Ženske zdravila Rasilamlo ne smejo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindicirano pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Rasilamlo ugotovi, da je noseča, mora zdravljenje v skladu s tem čimprej prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren in/ali amlodipin izločata v materino mleko. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Ker je na voljo le malo oziroma ni dovolj podatkov o izločanju aliskirena in amlodipina v materino oziroma živalsko mleko, ni mogoče izključiti tveganja za novorojenčka/dojenega otroka. Iz tega razloga uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena za ženske, ki dojijo.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Rasilamlo, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Rasilamlo na plodnost ni.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavih semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo ni vplivalo na plodnost podgan pri uporabi odmerkov aliskirena do 250 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri vožnji in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da lahko med jemanjem zdravila Rasilamlo občasno pride do omotičnosti in zaspanosti.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če so bolniki v času jemanja amlodipina omotični, utrujeni, imajo glavobol ali občutek slabosti, lahko to poslabša njihovo sposobnost odzivanja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Spodaj opisane varnostne lastnosti zdravila Rasilamlo temeljijo na kliničnih študijah, ki so jih opravili z zdravilom Rasilamlo, in na znanih varnostnih lastnostih posameznih učinkovin zdravila - aliskirena in amlodipina. Podatkov o varnosti uporabe zdravila Rasilamlo pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo.

Najbolj pogosta neželena učinka zdravila Rasilamlo sta hipotenzija in periferni edemi. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Rasilamlo (aliskiren in amlodipin) in so navedeni v tabelarnem pregledu neželenih učinkov, se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Rasilamlo.

Tabelarni pregled neželenih učinkov:

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi zdravila Rasilamlo ali pri uporabi katere od obeh zdravilnih učinkovin v monoterapiji. Za neželene učinke, ki so jih opazili pri več kot eni zdravilni učinkovini že pripravljene kombinacije zdravila je v spodnji preglednici navedena najvišja pogostnost.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo redki	levkopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Bolezni imunskega sistema	
redki	anafilaktične reakcije ^a , preobčutljivostne reakcije ^a
zelo redki	alergijske reakcije ^{am}
Presnovne in prehranske motnje	
zelo redki	hiperglikemija ^{am}
Psihiatrične motnje	
občasni	nespečnost ^{am} , spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo) ^{am} , depresija ^{am}
redki	zmedenost ^{am}
Bolezni živčevja	
pogosti	zaspanost ^{am} , glavobol (zlasti na začetku zdravljenja) ^{am}
občasni	tremor ^{am} , disgevizija ^{am} , sinkopa ^{am} , hipestezija ^{am} , parestezija ^{am}
zelo redki	hipertonija ^{am} , periferna nevropatija ^{am}
Očesne bolezni	
občasni	motnje vida (vključno z dvojnim vidom) ^{am}
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	tinitus ^{am}
pogostnost neznana	vrtočlavica ^a

Srčne bolezni	
pogosti	omotičnost ^{a,am} , palpitacije ^{a,am} , periferni edemi ^{c,a,am*}
zelo redki	miokardni infarkt ^{am} , aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo) ^{am}
Žilne bolezni	
pogosti	vročinski oblivi ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
zelo redki	vaskulitis ^{am}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja ^{a,am} , rinitis ^{am} , kašelj ^{a,am}
Bolezni prebavil	
pogosti	diareja ^a , bolečine v trebuhu ^{am} , navzea ^{a,am}
občasni	bruhanje ^{a,am} , dispepsija ^{am} , spremenjeno odvajanje blata (vključno z diarejo in obstipacijo) ^{am} , suha usta ^{am}
zelo redki	pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplazija dlesni ^{am}
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki	hepatitis ^{a,am} , ikterus ^{a,am} , zvišane vrednosti jetrnih encimov (večinoma v povezavi z zastojem žolča) ^{am}
pogostnost neznana	bolezni jeter ^{a,**} , odpoved jeter ^{a,***}
Bolezni kože in podkožja	
občasni	hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions-SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom ^a , toksično epidermalno nekrolizo (angl. toxic epidermal necrolysis-TEN) ^a , reakcije ustne sluznice ^a , izpuščaj ^{a,am} , srbenje ^{a,am} , urtikarija ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , razbarvanje kože ^{am} , čezmerno znojenje ^{am} , eksantem ^{am}
redki	angioedem ^a , eritem ^a
zelo redki	multiformni eritem ^{am} , eksfoliativni dermatitis ^{am} , Stevens-Johnsonov sindrom ^{am} , Quinckejev edem ^{am} , fotosenzitivnost ^{am}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	bolečine v sklepih ^{a,am} , otekanje gležnjev ^{am}
občasni	bolečine v mišicah ^{am} , mišični krči ^{am} , bolečine v hrbtu ^{am}
Bolezni sečil	
občasni	akutna ledvična odpoved ^a , okvara ledvic ^a , motnje uriniranja ^{am} , nikturija ^{am} , povečana pogostnost uriniranja ^{am}
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	impotenca ^{am} , ginekomastija ^{am}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost ^{am}
občasni	bolečina v prsnem košu ^{am} , astenija ^{am} , bolečine ^{am} , splošno slabo počutje ^{am}

Preiskave	
pogosti	hiperkaliemija ^a
občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov ^a , povečanje telesne mase ^{am} , zmanjšanje telesne mase ^{am}
redki	znižana vrednost hemoglobina ^a , znižana vrednost hematokrita ^a , zvišana vrednost kreatinina v krvi ^a
pogostnost neznana	hiponatriemija ^a

^c neželeni učinki, ki so jih opažali pri uporabi zdravila Rasilamlo

^a neželeni učinki, ki so jih opažali pri monoterapiji z aliskirenom

^{am} neželeni učinki, ki so jih opažali pri monoterapiji z amlodipinom

* Periferni edemi so znan, od odmerka odvisen neželeni učinek amlodipina. O njih so poročali tudi med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom. Neželeni učinek zdravila Rasilamlo, o katerem so v kliničnih študijah najbolj pogosto poročali, so periferni edemi, do katerih je prihajalo z enako ali manjšo pogostnostjo kot pri uporabi ustreznih odmerkov amlodipina, a bolj pogosto, kot pri uporabi ustreznih odmerkov aliskirena.

**posamezni primeri bolezni jeter s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi znaki izrazitejše jetrne disfunkcije

***vključno z enim primerom "fulminantne odpovedi jeter", o katerem so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila in pri katerem vzročne povezanosti z aliskirenom ni mogoče izključiti

Drugi podatki o posameznih učinkovinah

Pri uporabi zdravila Rasilamlo lahko pride do neželenih učinkov, o katerih so poročali pri ločeni uporabi posameznih učinkovin zdravila, čeprav teh neželenih učinkov niso opažali v kliničnih študijah.

Aliskiren

Opis izbranih neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostnostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki nakazujejo angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika), so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. Med temi bolniki jih je veliko imelo v anamnezi angioedem oziroma simptome, ki nakazujejo angioedem, do česar je v nekaterih primerih prišlo po uporabi drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim tudi po uporabi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z antagonisti angiotenzinskih receptorjev.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaji, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgiya pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično okvaro in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

Preiskave

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila uporaba aliskirena občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki aliskiren ni klinično pomembno vplival na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumnskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, kot so zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu.

Pediatrična populacija

Na podlagi omejenega obsega podatkov o varnosti iz farmakokinetične študije zdravljenja z aliskirenom pri 39 otrocih, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, je mogoče pri otrocih pričakovati enake pogostnosti, vrste in izraženosti neželenih učinkov, kot so jih opažali pri odraslih s hipertenzijo. Tako kot pri uporabi drugih učinkovin, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je pri zdravljenju otrok z aliskirenom glavobol pogost neželeni dogodek.

Amlodipin

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Rasilamlo ni. Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja zdravila Rasilamlo bi bila glede na antihipertenziven učinek aliskirena in amlodipina lahko hipotenzija.

Pri aliskirenu bi bila najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Po podatkih, ki so na voljo, bi izrazito visok odmerek amlodipina lahko povzročil čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri prevelikem odmerjanju amlodipina so poročali o izraziti in verjetno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka tudi do šoka s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Če pri prevelikem odmerjanju zdravila Rasilamlo pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Če zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina pride do klinično pomembne hipotenzije, je treba uvesti kardiovaskularne podporne ukrepe, kar vključuje pogosto pregledovanje delovanja srca in dihanja, namestitve bolnika v položaj z dvignjenimi okončinami in pozorno spremljanje volumna tekočine v krvnem obtoku ter količine izločenega urina.

Za vzpostavljanje žilnega tonusa in krvnega tlaka je lahko koristna uporaba vazokonstriktorja, razen če ta ni kontraindicirana. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja do dve uri po zaužitju amlodipina 10 mg zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Ker se amlodipin v veliki meri veže na proteine v plazmi, ni verjetno, da bi lahko bolniku pomagali z dializo.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (<2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci renina, oznaka ATC: C09XA53

Zdravilo Rasilamlo vsebuje dve antihipertenzivni učinkovini s komplementarnima mehanizmoma delovanja za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, amlodipin pa sodi v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Zdravilo Rasilamlo

Izbira kombinacije zdravljenja z aliskirenom in amlodipinom izhaja iz delovanja teh dveh učinkovin na različna, a komplementarna sistema, ki uravnavata krvni tlak. Zaviralci kalcijevih kanalčkov delujejo tako, da preprečujejo vstop kalcijevih ionov v gladke mišice žilne stene in s tem preprečuje kontrakcijo gladkih mišičnih celic in vazokonstrikcijo. Zaviralci renina zavirajo encimsko aktivnost renina in s tem preprečujejo nastajanje angiotenzina II, ki je glavna efektorska molekula sistema renin-angiotenzin-aldosteron (sistema RAAS). Angiotenzin II sicer povzroča vazokonstrikcijo in reabsorpcijo natrija in vode. Torej amlodipin neposredno zavira vazokonstrikcijo in znižuje žilni upor, medtem ko aliskiren z uravnavanjem nastajanja angiotenzina II tudi lahko zmanjšuje vazokonstrikcijo, hkrati pa vpliva na ravnovesje vode in natrija tako, da njuna vsebnost v telesu ustreza normotenzivnim pogojem. Kombinacija delovanja aliskirena in amlodipina na oba omenjena dejavnika za uravnavanje centralnega krvnega tlaka (na vazokonstrikcijo in na hipertenzivne učinke preko sistema RAAS) omogoča bolj učinkovito antihipertenzivno delovanje kot vsaka od zdravilnih učinkovin samostojno.

Zdravilo Rasilamlo so proučevali v številnih aktivno in s placebom kontroliranih študijah ter v dolgoročnih študijah, v katere so skupno vključili 5.570 hipertenzivnih bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo (z diastoličnim krvnim tlakom med 90 mmHg in 109 mmHg).

Pri hipertenzivnih bolnikih, katerih krvni tlak ni bil ustrezno urejen z monoterapijo s posameznima učinkovinama, je enkrat dnevno odmerjanje zdravila Rasilamlo povzročilo od odmerka odvisno klinično pomembno znižanje tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka.

Pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen pri uporabi samo aliskirena ali samo amlodipina, zdravilo Rasilamlo po enem tednu zdravljenja bolj zniža krvni tlak kot vsaka od učinkovin samostojno, večji del učinka pa se razvije po štirih tednih zdravljenja.

V študiji z 820 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z aliskirenom v odmerku 300 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina 300 mg/10 mg povzročila povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 18,0/13,1 mmHg, kar je bilo statistično značilno več kot pri monoterapiji z aliskirenom v odmerku 300 mg. Tudi kombinacija v odmerku 300 mg/5 mg je statistično značilno bolj znižala krvni tlak kot monoterapija z aliskirenom v odmerku 300 mg. Pri podskupini 584 bolnikov je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 300/5 mg in 300/10 mg povzročila dodatno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 7,9/4,8 mmHg oziroma za 11,7/7,7 mmHg v primerjavi z aliskirenom 300 mg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno s spremembo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

V študiji z 847 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z amlodipinom v odmerku 10 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 150 mg/10 mg in 300 mg/10 mg povzročila povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 11,0/9,0 mmHg oziroma za 14,4/11,0 mmHg, kar je bilo statistično značilno več kot pri monoterapiji z amlodipinom v odmerku 10 mg. Pri podskupini 549 bolnikov je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 300/5 mg in 300/10 mg povzročila dodatno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 4,0/2,2 mmHg oziroma za 7,6/4,7 mmHg v primerjavi z amlodipinom 10 mg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno s spremembo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

V študiji s 545 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z amlodipinom v odmerku 5 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina 150 mg/5 mg povzročila večje znižanje krvnega tlaka v primerjavi s tistim pri bolnikih, ki so še naprej prejeli amlodipin v odmerku 5 mg.

V 8-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, vzporedni študiji s faktorsko analizo pri 1.688 randomiziranih bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo je zdravilo Rasilamlo v odmerkih od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg povzročilo od odmerka odvisno klinično pomembno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka v obsegu 20,6/14,0 mmHg oziroma 23,9/16,5 mmHg v primerjavi z znižanjem za 15,4/10,2 mmHg pri uporabi aliskirena 300 mg, za 21,0/13,8 mmHg pri uporabi amlodipina 10 mg in za 6,8/5,4 mmHg pri uporabi placeba v populaciji bolnikov s povprečno izhodiščno vrednostjo krvnega tlaka 157,3/99,7 mmHg. Razlike so bile za vse odmerke statistično značilne v primerjavi s placebom in z aliskirenom. Znižanje krvnega tlaka pri uporabi kombinacije se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja. Pri podskupini 1.069 bolnikov je zdravilo Rasilamlo povzročilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno z vrednostjo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

Varnost zdravila Rasilamlo so ocenjevali v študijah, ki so trajale do eno leto.

Zaenkrat ni znano, kako zdravilo Rasilamlo vpliva na umrljivost iz kateregakoli vzroka, na kardiovaskularno umrljivost, na kardiovaskularno obolenost in morebitno škodljivo delovanje na tarčne organe.

V okviru že zaključenih kliničnih študij je zdravilo Rasilamlo prejelo več kot 2.800 bolnikov, med njimi 372 bolnikov eno leto ali več. Pri zdravljenju z zdravilom Rasilamlo v odmerkih do 300 mg/10 mg je do vseh neželenih učinkov skupaj prišlo s približno enako pogostnostjo kot pri uporabi posameznih učinkovin. Ni kazalo, da bi bila pogostnost neželenih učinkov kakorkoli povezana s spolom, starostjo, indeksom telesne mase in z rasno oziroma etnično pripadnostjo bolnikov. Niso opažali, da bi pri uporabi zdravila Rasilamlo prišlo do specifičnih novih neželenih učinkov poleg tistih, za katere je znano, da jih povzročata posamezni monoterapiji. V dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 1.688 bolnikov z blago ali zmerno hipertenzijo, je do prekinitve zdravljenja zaradi kliničnega neželenega učinka prišlo pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rasilamlo, v primerjavi z 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje delovanja renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža delovanje renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugačnega učinka na delovanje renina v plazmi zaenkrat ni znan.

Hipertenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah). Pri odmerku 300 mg je bilo povprečno razmerje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi fluktuacije pri odzivu diastoličnega tlaka do 98 %. Po dveh tednih so opažali izraženost 85 do 90 % največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Aliskiren so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij aliskirena v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z izbranimi zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II. V primerjavi z diuretikom hidroklorotiazidom je aliskiren po 12 tednih zdravljenja v odmerku 300 mg znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem aliskirena diuretikum hidroklorotiazidu in zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so aliskiren dodali hidroklorotiazidu je povzročil aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih starejših (≥ 65 let) in zelo starih (30 % ≥ 75 let) bolnikih aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, ki so se zdravili samo z aliskirenom, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede aktivnosti renina v plazmi.

V 36-tedenski študiji pri 820 bolnikih z ishemično disfunkcijo levega prekata niso ugotovili sprememb prelatnega remodeliranja (ocenjenega s končnim sistoličnim volumnom v levem prekatu) z aliskirenom v primerjavi s placebom, dodanima osnovnemu zdravljenju.

Kombinirani deleži kardiovaskularnih smrti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovnih srčnih infarktov, možganskih kapi in reanimiranih primerov nenadne smrti so bili v skupini z aliskirenom podobni kot v skupini s placebom. Vendar je bil med bolniki, ki so prejeli aliskiren, delež hiperkaliemije, hipotenzije in motenega delovanja ledvic značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s proteinurijo in/ali s $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali antagonist angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Končni rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,097 v prid placeba (s 95,4-odstotnim intervalom zaupanja 0,987, 1,218 in z dvosmerno vrednostjo $p=0,0787$). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost neželenih dogodkov (38,2 % v primerjavi s 30,3 %). Do povečane pogostnosti je prišlo zlasti pri ledvični disfunkciji (14,5 % v primerjavi z 12,4 %), hiperkaliemiji (39,1 % v primerjavi z 29,0 %), dogodkih v povezavi s hipotenzijo (19,9 % v primerjavi s 16,3 %) in pri izidih domnevne možganske kapi (3,4 % v primerjavi z 2,7 %). Pojavnost možganske kapi je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Aliskiren v odmerku 150 mg (z zvišanjem odmerka na 300 mg pri dobrem prenašanju zdravila) kot dodatek običajnemu zdravljenju so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim randomiziranim preskušanju pri 1.639 bolnikih, ki so imeli zmanjšan iztisni delež in so jih hospitalizirali zaradi epizode akutnega srčnega popuščanja (funkcijskih razredov III–IV po klasifikaciji NYHA), ob izhodišču pa so bili hemodinamsko stabilni. Primarni cilj opazovanja je bila kardiovaskularna smrt ali ponovna hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja v roku 6 mesecev; sekundarne cilje opazovanja pa so ocenjevali v obdobju 12 mesecev.

Rezultati študije niso pokazali nobene koristi dodajanja aliskirena standardnemu zdravljenju akutnega srčnega popuščanja, hkrati pa so pokazali povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Rezultati študije kažejo le statistično neznačilen vpliv aliskirena z razmerjem ogroženosti (hazard ratio) 0,92 (95-odstotni interval zaupanja: 0,76–1,12; $p=0,41$ za aliskiren v primerjavi s placebom). Vplivi zdravljenja na celokupno umrljivost v 12 mesecih se po poročilih razlikujejo glede na status sladkorne bolezni. V podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo je bilo razmerje ogroženosti 1,64 v korist placeba (95-odstotni interval zaupanja: 1,15–2,33), medtem ko je bilo razmerje ogroženosti v podskupini bolnikov brez sladkorne bolezni 0,69 v korist aliskirena (95-odstotni interval zaupanja: 0,50–0,94); vrednost p za interakcije = 0,0003. V skupini z aliskirenom so v primerjavi s tistimi s placebom opazali povečano pogostnost hiperkaliemije (20,9 % v primerjavi s 17,5 %), okvare/odpovedi ledvic (16,6 % v primerjavi z 12,1 %) in hipotenzije (17,1 % v primerjavi z 12,6 %), navedeno povečanje pogostnosti pa je bilo večje pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Vplivi aliskirena na umrljivost in kardiovaskularno obolevnost trenutno niso znani.

Zaenkrat ni na voljo dolgoročnih podatkov o uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazili učinka na QT interval.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Rasilamlo zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čemer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta.

Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in efektivni ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dP/dt in končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinoatrialnega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je klinično ugodno vplival na bolnike s kronično stabilno angino pectoris, z vazospastično angino pectoris in z angiografsko potrjeno koronarno boleznijo.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl oziroma <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost $p=0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo $p<0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02; $p=0,20$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rasilamlo za vse podskupine pediatrične populacije pri esencialni hipertenziji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. obroki z majhno vsebnostjo maščob pri hipertenzivnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšajo C_{max} za 76 % in AUC_{0-tau} za 67 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Prenašalci

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Biotransformacija in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči približno 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji z aliskirenom pri zdravljenju 39 pediatričnih bolnikov, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, prejeli pa so dnevne odmerke aliskirena 2 mg/kg oziroma 6 mg/kg v obliki zrn (3,125 mg/tableto), so bili farmakokinetični parametri podobni kot pri odraslih. Rezultati te študije so pokazali, da starost, telesna masa in spol nimajo pomembnega vpliva na obseg sistemske izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavje 4.2).

Rezultati *in vitro* študije prenašalca MDR1 v človeških tkivih kažejo, da je vzorec dozorevanja prenašalcev MDR1 (P-gp) odvisen od starosti in vrste tkiva. Opažali so veliko interindividualno variabilnost izražanja mRNA (do 600-kratno). Izražanje mRNA prenašalca MDR1 je bilo statistično značilno manjše v vzorcih plodov, novorojenčkov in malčkov v starosti do 23 mesecev.

Ni mogoče določiti, pri kateri starosti je prenašalni sistem zrel. Pri otrocih z nezrelim sistemom MDR1 (P-gp) lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte odstavek pod naslovom "Prenašalci" zgoraj in poglavja 4.2, 4.4 in 5.3).

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija in izločanje

Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno v 90 %) presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % matične spojine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna s terminalnim razpolovnim časom eliminacije približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe.

Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina v okviru odmerjanja med 5 mg in 10 mg je linearna.

Aliskiren/amlodipin

Po peroralni uporabi zdravila Rasilamlo doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v plazmi v 3 urah, amlodipin pa v 8 urah. Pri odmerjanju zdravila Rasilamlo na tešče sta hitrost in obseg absorpcije aliskirena in amlodipina enaki kot pri odmerjanju posameznih monoterapij. Bioekvivalenčne študije z zaužitjem lahkega obroka za zdravilo Rasilamlo niso opravili.

Rezultati študije vpliva sočasnega uživanja hrane, v kateri so bolniki zaužili standarden obrok z veliko vsebnostjo maščob sočasno s tableto s pripravljeno kombinacijo v odmerku 300 mg/10 mg, so pokazali, da je uživanje hrane zmanjšalo tako hitrost kot obseg absorpcije aliskirena iz tablete s pripravljeno kombinacijo, in sicer v približno enakem obsegu kot pri monoterapiji z aliskirenom. Uživanje hrane sočasno s tableto z že pripravljeno kombinacijo pa ni vplivalo na farmakokinetiko amlodipina, kar se ujema z odmerjanjem amlodipina v samostojni formulaciji.

Posebne skupine bolnikov

Aliskiren

Aliskiren predstavlja učinkovito antihipertenzivno zdravljenje za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

AUC je pri starejših (>65 let) 50 % večja kot pri mladih osebah. Spol, telesna masa in etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena.

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in C_{max} aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja aliskirena (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) uporaba aliskirena ni priporočena.

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti C_{max} je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni razpored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do hudo okvaro jeter začetnega odmerka aliskirena ni treba prilagajati.

Amlodipin

Čas do najvišje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih je očistek amlodipina praviloma zmanjšan, zato je AUC pri njih povečana, razpolovni čas izločanja pa podaljšan. Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem sta povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja v skladu s pričakovanji za starostno skupino bolnikov v tej študiji (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično populacijsko študijo so izvedli pri 74 hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov je bilo starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov starih od 13 do 17 let), ki so prejeli med 1,25 in 20 mg amlodipina enkrat oziroma dvakrat dnevno. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je bil tipičen peroralni očistek (CL/F) 22,5 oziroma 27,4 l/uro pri fantih in 16,4 oziroma 21,3 l/uro pri puncih. Pri izpostavljenosti je bila opažena velika variabilnost med posamezniki. Podatki o uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno.

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je povečanje AUC za približno 40-60 %, zato je pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aliskiren

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših, pri čemer karcinogenega potenciala niso zasledili. Pri podganah je pri odmerku 1.500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča draženje, so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*. Pri tem so izvajali tako *in vitro* teste z bakterijskimi in sesalskimi celicami, kot tudi ocenjevanje podgan *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

Farmakološke študije varnosti niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

Študije na mladičih živali

Študijo toksičnosti ponovljenih odmerkov so izvedli na 8 dni starih podganjih mladičih, ki so jim 4 tedne dajali aliskiren v odmerkih 30, 100 ali 300 mg/kg/dan. Pri odmerjanju 100 oziroma 300 mg/kg/dan (kar je 2,3 oziroma 6,8-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh (angl. *maximum recommended human dose*, MRHD) po prilagoditvi na telesno površino (mg/m²) in ob predpostavki, da ima odrasel bolnik telesno maso 60 kg) so opazali visoko akutno smrtnost (v nekaj urah) in veliko pojavnost hudih bolezni, pri čemer niso ugotovili, kaj je bil vzrok smrti, in niso opazili prodromskih znakov ali simptomov. Razmerje med letalnim odmerkom 100 mg/kg/dan in odmerkom brez pomembnih neželenih učinkov (angl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 30 mg/kg/dan je presenetljivo majhno.

Drugo študijo toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so izvedli na 14 dni starih podganjih mladičih, ki so jim 8 tednov dajali aliskiren v odmerkih 30, 100 ali 300 mg/kg/dan. Pri odmerjanju 300 mg/kg/dan (kar je 8,5-kratnik vrednosti MHRD po prilagoditvi na telesno površino (mg/m²) in ob predpostavki, da ima odrasel bolnik telesno maso 60 kg) so opazali zapoznelo smrtnost, pri čemer niso ugotovili, kaj je bil vzrok smrti.

Pri preživelih podganjih mladičih niso opazali nobenega vpliva na vedenje in sposobnost razmnoževanja.

Izpostavljenost aliskirenu v plazmi (AUC) je bila pri odmerjanju 100 mg/kg/dan pri 8 dni starih podganah skoraj 4-krat večja kot pri 14 dni starih podganah. Pri 14 dni starih podganah pa je bila izpostavljenost aliskirenu v plazmi od 85 do 387-krat večja kot pri 64 dni starih odraslih podganah.

Študijo z enkratnim odmerkom so izvedli na podganjih mladičih, ki so bili stari 14, 21, 24, 28, 31 oziroma 36 dni. Pri njih niso opazili smrtnosti ali pomembnega toksičnega delovanja zdravila. Izpostavljenost aliskirenu v plazmi je bila pri 14 dni starih podganah približno 100-krat večja kot pri odraslih podganah, pri 21 dni starih podganah pa je bila 3-krat večja.

Opravili so tudi mehanistično študijo za oceno odnosa med starostjo, izpostavljenostjo aliskirenu in zrelostjo izražanja prenašalcev MDR1 in OATP2. Rezultati študije kažejo, da razvojne spremembe izpostavljenosti aliskirenu korelirajo z ontogenetskim dozorevanjem prenašalcev v jejunumu, jetrih, ledvicah in možganih.

Farmakokinetiko aliskirena so vrednotili pri podganah, ki so bile stare od 8 do 28 dni in so jim aliskiren dajali intravensko v odmerku 3 mg/kg. Očistek aliskirena se je s starostjo živali povečeval. Pri 8 dni starih in 14 dni starih podganah je bil očistek približno enak, a je znašal samo približno 23 % očistka pri 21 dni starih podganah in 16 % očistka pri 28 dni starih podganah.

Rezultati teh študij kažejo, da močno povečano izpostavljenost aliskirenu (ki je pri 8 dni starih podganah >400-krat višja kot pri odraslih) in veliko akutno toksičnost pri podganjih mladičih povzroča nezrelost prenašalcev MDR1, kar lahko pomeni, da pri pediatričnih bolnikih z nezrelimi prenašalci MDR1 lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Amlodipin

Podatki o varnosti uporabe amlodipina so ustrezno potrjeni tako v kliničnih kot predkliničnih študijah.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Zdravilo Rasilamlo

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da podgane dobro prenašajo kombinacijo aliskirena in amlodipina. Ugotovitve iz 2-tedenske in 13-tedenske študije peroralnega toksičnega delovanja so se ujemale s tistimi pri uporabi posameznih učinkovin. Novih vrst toksičnega delovanja ali povečanega obsega toksičnega delovanja v primerjavi z uporabo posameznih učinkovin niso opazali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol

smukec

rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/PCTFE - Alu pretisni omoti:

18 mesecev

PA/Alu/PVC - Alu pretisni omoti:

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:

Posamično pakiranje vsebuje 14, 28, 56 ali 98 tablet.

Skupna pakiranja vsebujejo 280 tablet (20 pakiranj po 14 tablet).

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:

Posamično pakiranje vsebuje 30 ali 90 tablet.

Pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 56x1 tableto.

Skupna pakiranja z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 98x1 tableto (2 pakiranj po 49x1 tableto).

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:

Posamično pakiranje vsebuje 14, 28 ali 56 tablet.

Skupna pakiranja vsebujejo 98 tablet (2 pakiranj po 49 tablet) ali 280 tablet (20 pakiranj po 14 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/686/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14 April 2011
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 10 mg amlodipina (v obliki besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumena konveksna ovalna tableta z zaobljenim robom, z oznako "T7" vtisnjeno na eni strani in oznako "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rasilamlo je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren ali samo amlodipin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rasilamlo je ena tableta na dan.

Antihipertenzivno delovanje je opazno v 1 tednu, večji del učinka pa se razvije po približno 4 tednih. Če po 4 do 6 tednih zdravljenja krvni tlak še vedno ni urejen, je mogoče odmerek zvišati na največ 300 mg aliskirena/10 mg amlodipina. Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku in njegovemu kliničnemu odzivu.

Zdravilo Rasilamlo je mogoče jemati v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, razen v kombinaciji z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev II pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Odmerjanje pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z uporabo monoterapije z aliskirenom oziroma z amlodipinom

Zdravilo Rasilamlo 150 mg/10 mg je lahko primerno za bolnike, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo z uporabo amlodipina v odmerku 10 mg ali z zdravilom Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Bolniki, pri katerih pri uporabi posameznih učinkovin zdravila pride do neželenih učinkov, zaradi katerih je treba znižati odmerek, lahko preidejo na uporabo zdravila Rasilamlo, ki vsebuje nižji odmerek te učinkovine, pri tem pa dosežejo podobno znižanje krvnega tlaka.

Pred prehodom na že pripravljeno kombinacijo zdravila je lahko priporočeno ločeno titriranje odmerkov vsake od posameznih učinkovin. Kadar je to klinično primerno in v skladu z zgoraj omenjenimi priporočili za odmerjanje, velja razmisliti tudi o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (z GFR 89-60 ml/min/1,73 m² oziroma 59-30 ml/min/1,73 m²) začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR <30 ml/min/1,73 m²) uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotavljali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso proučevali farmakokinetike amlodipina, zato je pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

Starejši ljudje (stari več kot 65 let)

Izkušeni pri uporabi zdravila Rasilamlo, zlasti pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo, zato je pri teh bolnikih potrebna posebna previdnost. Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri starejših bolnikih je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rasilamlo pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Uporaba zdravila Rasilamlo je kontraindicirana pri otrocih pred dopolnjenim 2. letom starosti, medtem ko pri otrocih po dopolnjenem 2. letu in pred dopolnjenim 6. letom starosti zdravila ne bi smeli uporabljati zaradi pomislekov glede varnosti v povezavi z možnostjo prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavja 4.3, 4.4, 5.2 in 5.3).

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele z malo vode. Zdravilo Rasilamlo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Sočasni uporabi s sadnim sokom oziroma z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje), se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali druge derivate dihidropiridina.
- Anamneza angioedema zaradi aliskirena.
- Dedni ali idiopatski angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6)
- Kontraindicirana je sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom oziroma z itraconazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in z drugimi močnimi zaviralci P-gp (na primer s kinidinom) (glejte poglavje 4.5).
- Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba zdravila Rasilamlo in zaviralcev ACE ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev II (glejte poglavja 4.5 in 5.1).
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Obstrukcija iztočnega kanala levega prekata (npr. huda aortna stenoza).
- Hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.
- Otroci pred dopolnjenim 2. letom starosti (glejte poglavji 4.2 in 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Rasilamlo prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovzetnih osebah so bile opisane hipotenzija, sinkopa, možganska kap, hiperkaliemija in zmanjšanje delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti v kombinaciji z zdravili, ki vplivajo na ta sistem (glejte poglavje 5.1). Dvojna blokada sistema RAAS s kombinacijo aliskirena in zaviralcev ACE ali antagonistev receptorjev angiotenzina II zato ni priporočljiva. Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Pri uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni na voljo nobenih podatkov glede kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti (glejte poglavje 5.1).

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje in se zdravijo s furosemidom ali torasemidom (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za simptomatsko hipotenzijo

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Rasilamlo lahko pride do simptomatske hipotenzije v naslednjih primerih:

- pri bolnikih z izrazito hipovolemijo ali pri bolnikih s primanjkljajem natrija (na primer pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov) ali
- pri kombinirani uporabi aliskirena in drugih zdravil, ki delujejo na RAAS.

Hipovolemijo ali pomanjkanje natrija je treba odpraviti pred dajanjem zdravila Rasilamlo ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom. V kratkoročnih kontroliranih študijah je pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hiperstenzijo in so jemali zdravilo Rasilamlo, le malokrat prišlo do hipotenzije (pri 0,2 %).

Okvara ledvic

V kliničnih študijah aliskirena niso raziskovali pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatinin v serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,70 \text{ mg/dl}$ pri ženskah in $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oziroma $2,00 \text{ mg/dl}$ pri moških in/ali ocenjeno GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je potreba previdnost pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom so opazali zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšán, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Rasilamlo ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Anafilaktične reakcije in angioedem

V obdobju trženja zdravila so opazali anafilaktične reakcije v času zdravljenja z aliskirenom (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z antagonisti angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k preobčutljivosti.

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do anafilaktične reakcije ali angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Rasilamlo takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljani. Bolnikom je treba naročiti, da zdravnika takoj obvestijo o kakršnihkoli znakih, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če opažajo težave pri dihanju ali požiranju, otekanje v obraz, okončine, oči, ustnice ali jezik. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Pediatrična populacija

Aliskiren je substrat *P-glikoproteina* (P-gp) in pri otrocih z nezrelim prenašalnim sistemom P-gp lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu. Ker ni mogoče določiti, pri kateri starosti je prenašalni sistem zrel (glejte poglavji 5.2 in 5.3), je uporaba zdravila Rasilamlo kontraindicirana pri otrocih pred dopolnjenim 2. letom starosti, poleg tega pa zdravila ne bi smeli uporabljati tudi pri otrocih po dopolnjenem 2. letu in pred dopolnjenim 6. letom starosti.

Omejeni podatki o varnosti so na voljo iz farmakokinetične študije, v kateri so z aliskirenom zdravili 39 otrok s hipertenzijo po dopolnjenem 6. letu in pred dopolnjenim 18. letom starosti (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o interakcijah zdravila Rasilamlo

Študij medsebojnega delovanja zdravila Rasilamlo z drugimi zdravili niso opravili, zato so v tem poglavju navedeni podatki o znanih interakcijah drugih zdravil z vsako od posameznih učinkovin.

Pri zdravih prostovoljcih sočasna uporaba aliskirena in amlodipina ne povzroča bistvenih sprememb farmakodinamske izpostavljenosti (AUC) posameznih učinkovin in njunih najvišjih koncentracij (C_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Kontraindicirana zdravila (glejte poglavje 4.3)

- Močni zaviralci P-gp

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat, AUC pa približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri večjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5-krat in zviša njegovo C_{max} za 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki se jih ne priporoča (glejte poglavje 4.2)

- Sadni sok in napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke

Uživanje sadnega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba grenivkinega soka z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Sočasna uporaba pomarančnega soka z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 62 %, sočasna uporaba jabolčnega soka pa za 63 %. Do navedenega zmanjšanja AUC verjetno pride zato, ker sestavine sadnega soka v gastrointestinalnem traktu zavirajo privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca za organske anione. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se sadnega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasilamlo. Vpliva napitkov, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje), na absorpcijo aliskirena niso proučevali, vendar sadni, zelenjavni in mnogi drugi rastlinski pripravki v veliki meri vsebujejo sestavine, ki bi lahko zavirale privzem aliskirena s pomočjo polipeptidnega prenašalca organskih anionov. Iz tega razloga se napitkov, ki vsebujejo rastlinske izvlečke, vključno z zeliščnimi čaji, ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasilamlo.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s aliskirenom, antagonistev receptorjev angiotenzina II in zaviralcev ACE

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, možganske kapi, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, pri katerih je potrebna previdnost pri sočasni uporabi

- Interakcije povezane s P-gp

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem (glejte poglavje 5.2). V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. D rugi induktorji P-gp (šentjanževka) bi lahko zmanjšali biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

- Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) z aliskirenom (300 mg) je povzročila zvečanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (klaritromicinom, telitromicinom, eritromicinom, amiodaronom).

- Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost.

- Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Sočasna uporaba aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

- *Furosemid in torasemid*

Sočasna peroralna uporaba aliskirena in furosemida ni vplivala na farmakokinetiko aliskirena, je pa zmanjšala izpostavljenost furosemidu za 20-30 % (vpliva aliskirena na intramuskularno ali intravensko aplicirani furosemid niso raziskali). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba več odmerkov furosemida (60 mg/dan) sočasno z aliskirenom (300 mg/dan) v prvih 4 urah zmanjšala izločanje natrija z urinom za 31 %, celoten volumen urina pa za 24 % v primerjavi z uporabo samo furosemida. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli furosemid in aliskiren v odmerku 300 mg, je bila povprečna telesna masa (84,6 kg) večja kot pri bolnikih, ki so prejeli samo furosemid (83,4 kg). Pri uporabi aliskirena v odmerku 150 mg/dan so opazili manjše spremembe farmakokinetike in učinkovitosti furosemida.

Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da so po sočasnem odmerjanju z aliskirenom uporabljali višje odmerke torasemida. Znano je, da izločanje torasemida skozi ledvice posredujejo prenašalci organskih anionov (angl. organic anion transporters, OAT). Aliskiren se le v majhni meri izloča skozi ledvice in po peroralnem odmerjanju je mogoče v urinu prestopiti samo 0,6 % odmerka aliskirena (glejte poglavje 5.2). Ker pa so dokazali, da je aliskiren substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1A2 (OATP1A2) (glejte možnost medsebojnega delovanja z zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov), obstaja možnost, da aliskiren z oviranjem procesa absorpcije znižuje izpostavljenost torasemidu v plazmi.

Zato je pri bolnikih, ki prejema tako aliskiren kot peroralni furosemid ali torasemid, pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom ali, s torasemidom z aliskirenom priporočljivo spremljanje učinkov furosemida oziroma torasemida, da ne bi prišlo do sprememb volumna zunajceličnih tekočin in možnosti volumske preobremenitve (glejte poglavje 4.4).

- *Varfarin*

Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

- *Medsebojno delovanje s hrano*

Pokazalo se je, da obroki (z veliko ali z majhno vsebnostjo maščob) bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena (glejte poglavje 4.2). Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da bi imelo uživanje raznih vrst hrane in/ali pijače pri tem aditiven učinek, vendar možnosti zmanjšane biološke uporabnosti aliskirena zaradi navedenega aditivnega učinka niso proučevali in je zato ni mogoče izključiti. Sočasni uporabi aliskirena s sadnim sokom oziroma z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke, kar vključuje tudi zeliščne čaje, se je treba izogibati.

Zdravila brez interakcij z zdravilom Rasilamlo

- Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.
- Ob sočasni uporabi aliskirena z metforminom ($\downarrow$ 28 %), amlodipinom ($\uparrow$ 29 %) ali s cimetidinom ($\uparrow$ 19 %) sta se $C_{\max}$ ali AUC aliskirena spremenila za 20 % do 30 %. Pri sočasni uporabi z atorvastatinom sta se AUC in $C_{\max}$ aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba aliskirena ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih zdravil.
- Aliskiren lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina in verapamila.

- *Medsebojno delovanje s CYP450*

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi s citokromoma P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte zgoraj in spodaj Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom).

- *Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp*

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %. Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti aliskirena. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena.

- *Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov*

Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato obstaja pri sočasni uporabi možnost medsebojnega delovanja med zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje s sadnim sokom).

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z amlodipinom

Vpliv drugih zdravil na amlodipin

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

- *Induktorji CYP3A4*

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, Hypericum perforatum) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

- *Grenivkin sok*

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vpliv amlodipina na druga zdravila

- Zniževanje krvnega tlaka, ki ga povzroča amlodipin, se sešteva z zniževanjem krvnega tlaka, ki ga povzročajo druga antihipertenzivna zdravila.

- Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Brez interakcij

- V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina in ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravstveni delavci, ki predpisujejo zdravilo Rasilamlo, morajo ženskam v rodni dobi razložiti možna tveganja uporabe zdravila med nosečnostjo. Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno drugo antihipertenzivno zdravljenje, saj ženske, ki nameravajo zanositi, ne smejo uporabljati zdravila Rasilamlo.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, tudi aliskirena ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindiciran pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo pri človeku niso dokazali. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso opazili toksičnega delovanja razen zakasnitve in podaljšanja poroda pri odmerkih, ki so bili 50-krat višji od najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah je uporaba priporočena samo v primeru, da ni na voljo nobene varnejše možnosti, bolezen sama pa pomeni večje tveganje tako za mater kot za plod.

Ženske zdravila Rasilamlo ne smejo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindicirano pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Rasilamlo ugotovi, da je noseča, mora zdravljenje v skladu s tem čimprej prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren in/ali amlodipin izločata v materino mleko. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Ker je na voljo le malo oziroma ni dovolj podatkov o izločanju aliskirena in amlodipina v materino oziroma živalsko mleko, ni mogoče izključiti tveganja za novorojenčka/dojenega otroka. Iz tega razloga uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena za ženske, ki dojijo.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Rasilamlo, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Rasilamlo na plodnost ni.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavih semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo ni vplivalo na plodnost podgan pri uporabi odmerkov aliskirena do 250 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri vožnji in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da lahko med jemanjem zdravila Rasilamlo občasno pride do omotičnosti in zaspanosti.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če so bolniki v času jemanja amlodipina omotični, utrujeni, imajo glavobol ali občutek slabosti, lahko to poslabša njihovo sposobnost odzivanja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Spodaj opisane varnostne lastnosti zdravila Rasilamlo temeljijo na kliničnih študijah, ki so jih opravili z zdravilom Rasilamlo, in na znanih varnostnih lastnostih posameznih učinkovin zdravila - aliskirena in amlodipina. Podatkov o varnosti uporabe zdravila Rasilamlo pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo.

Najbolj pogosta neželena učinka zdravila Rasilamlo sta hipotenzija in periferni edemi. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Rasilamlo (aliskiren in amlodipin) in so navedeni v tabelarnem pregledu neželenih učinkov, se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Rasilamlo.

Tabelarni pregled neželenih učinkov:

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi zdravila Rasilamlo ali pri uporabi katere od obeh zdravilnih učinkovin v monoterapiji. Za neželene učinke, ki so jih opazili pri več kot eni zdravilni učinkovini že pripravljene kombinacije zdravila je v spodnji preglednici navedena najvišja pogostnost.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo redki	levkopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Bolezni imunskega sistema	
redki	anafilaktične reakcije ^a , preobčutljivostne reakcije ^a
zelo redki	alergijske reakcije ^{am}
Presnovne in prehranske motnje	
zelo redki	hiperglikemija ^{am}
Psihiatrične motnje	
občasni	nespečnost ^{am} , spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo) ^{am} , depresija ^{am}
redki	zmedenost ^{am}
Bolezni živčevja	
pogosti	zaspanost ^{am} , glavobol (zlasti na začetku zdravljenja) ^{am}
občasni	tremor ^{am} , disgevizija ^{am} , sinkopa ^{am} , hipestezija ^{am} , parestezija ^{am}
zelo redki	hipertonija ^{am} , periferna nevropatija ^{am}
Očesne bolezni	
občasni	motnje vida (vključno z dvojnim vidom) ^{am}
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	tinitus ^{am}
pogostnost neznana	vertoglavica ^a

Srčne bolezni	
pogosti	omotičnost ^{a,am} , palpitacije ^{a,am} , periferni edemi ^{c,a,am*}
zelo redki	miokardni infarkt ^{am} , aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo) ^{am}
Žilne bolezni	
pogosti	vročinski oblivi ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
zelo redki	vaskulitis ^{am}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja ^{a,am} , rinitis ^{am} , kašelj ^{a,am}
Bolezni prebavil	
pogosti	diareja ^a , bolečine v trebuhu ^{am} , navzea ^{a,am}
občasni	bruhanje ^{a,am} , dispepsija ^{am} , spremenjeno odvajanje blata (vključno z diarejo in obstipacijo) ^{am} , suha usta ^{am}
zelo redki	pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplazija dlesni ^{am}
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki	hepatitis ^{a,am} , ikterus ^{a,am} , zvišane vrednosti jetrnih encimov (večinoma v povezavi z zastojem žolča) ^{am}
pogostnost neznana	bolezni jeter ^{a,**} , odpoved jeter ^{a,***}
Bolezni kože in podkožja	
občasni	hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions-SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom ^a , toksično epidermalno nekrolizo (angl. toxic epidermal necrolysis-TEN) ^a , reakcije ustne sluznice ^a , izpuščaj ^{a,am} , srbenje ^{a,am} , urtikarija ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , razbarvanje kože ^{am} , čezmerno znojenje ^{am} , eksantem ^{am}
redki	angioedem ^a , eritem ^a
zelo redki	multiformni eritem ^{am} , eksfoliativni dermatitis ^{am} , Stevens-Johnsonov sindrom ^{am} , Quinckejev edem ^{am} , fotosenzitivnost ^{am}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	bolečine v sklepih ^{a,am} , otekanje gležnjev ^{am}
občasni	bolečine v mišicah ^{am} , mišični krči ^{am} , bolečine v hrbtu ^{am}
Bolezni sečil	
občasni	akutna ledvična odpoved ^a , okvara ledvic ^a , motnje uriniranja ^{am} , nikturija ^{am} , povečana pogostnost uriniranja ^{am}
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	impotenca ^{am} , ginekomastija ^{am}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost ^{am}
občasni	bolečina v prsnem košu ^{am} , astenija ^{am} , bolečine ^{am} , splošno slabo počutje ^{am}

Preiskave	
pogosti	hiperkaliemija ^a
občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov ^a , povečanje telesne mase ^{am} , zmanjšanje telesne mase ^{am}
redki	znižana vrednost hemoglobina ^a , znižana vrednost hematokrita ^a , zvišana vrednost kreatinina v krvi ^a
pogostnost neznana	hiponatriemija ^a

^c neželeni učinki, ki so jih opažali pri uporabi zdravila Rasilamlo

^a neželeni učinki, ki so jih opažali pri monoterapiji z aliskirenom

^{am} neželeni učinki, ki so jih opažali pri monoterapiji z amlodipinom

* Periferni edemi so znan, od odmerka odvisen neželeni učinek amlodipina. O njih so poročali tudi med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom. Neželeni učinek zdravila Rasilamlo, o katerem so v kliničnih študijah najbolj pogosto poročali, so periferni edemi, do katerih je prihajalo z enako ali manjšo pogostnostjo kot pri uporabi ustreznih odmerkov amlodipina, a bolj pogosto, kot pri uporabi ustreznih odmerkov aliskirena.

**posamezni primeri bolezni jeter s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi znaki izrazitejše jetrne disfunkcije

***vključno z enim primerom "fulminantne odpovedi jeter", o katerem so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila in pri katerem vzročne povezanosti z aliskirenom ni mogoče izključiti

Drugi podatki o posameznih učinkovinah

Pri uporabi zdravila Rasilamlo lahko pride do neželenih učinkov, o katerih so poročali pri ločeni uporabi posameznih učinkovin zdravila, čeprav teh neželenih učinkov niso opažali v kliničnih študijah.

Aliskiren

Opis izbranih neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostnostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki nakazujejo angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika), so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. Med temi bolniki jih je veliko imelo v anamnezi angioedem oziroma simptome, ki nakazujejo angioedem, do česar je v nekaterih primerih prišlo po uporabi drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim tudi po uporabi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z antagonisti angiotenzinskih receptorjev.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaji, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično okvaro in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

Preiskave

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila uporaba aliskirena občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki aliskiren ni klinično pomembno vplival na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumnskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, kot so zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu.

Pediatrična populacija

Na podlagi omejenega obsega podatkov o varnosti iz farmakokinetične študije zdravljenja z aliskirenom pri 39 otrocih, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, je mogoče pri otrocih pričakovati enake pogostnosti, vrste in izraženosti neželenih učinkov, kot so jih opažali pri odraslih s hipertenzijo. Tako kot pri uporabi drugih učinkovin, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je pri zdravljenju otrok z aliskirenom glavobol pogost neželeni dogodek.

Amlodipin

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Rasilamlo ni. Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja zdravila Rasilamlo bi bila glede na antihipertenziven učinek aliskirena in amlodipina lahko hipotenzija.

Pri aliskirenu bi bila najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Po podatkih, ki so na voljo, bi izrazito visok odmerek amlodipina lahko povzročil čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri prevelikem odmerjanju amlodipina so poročali o izraziti in verjetno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka tudi do šoka s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Če pri prevelikem odmerjanju zdravila Rasilamlo pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Če zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina pride do klinično pomembne hipotenzije, je treba uvesti kardiovaskularne podporne ukrepe, kar vključuje pogosto pregledovanje delovanja srca in dihanja, namestitev bolnika v položaj z dvignjenimi okončinami in pozorno spremljanje volumna tekočine v krvnem obtoku ter količine izločenega urina.

Za vzpostavljanje žilnega tonusa in krvnega tlaka je lahko koristna uporaba vazokonstriktorja, razen če ta ni kontraindicirana. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja do dve uri po zaužitju amlodipina 10 mg zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Ker se amlodipin v veliki meri veže na proteine v plazmi, ni verjetno, da bi lahko bolniku pomagali z dializo.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (<2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci renina, oznaka ATC: C09XA53

Zdravilo Rasilamlo vsebuje dve antihipertenzivni učinkovini s komplementarnima mehanizmoma delovanja za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, amlodipin pa sodi v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Zdravilo Rasilamlo

Izbira kombinacije zdravljenja z aliskirenom in amlodipinom izhaja iz delovanja teh dveh učinkovin na različna, a komplementarna sistema, ki uravnavata krvni tlak. Zaviralci kalcijevih kanalčkov delujejo tako, da preprečujejo vstop kalcijevih ionov v gladke mišice žilne stene in s tem preprečuje kontrakcijo gladkih mišičnih celic in vazokonstrikcijo. Zaviralci renina zavirajo encimsko aktivnost renina in s tem preprečujejo nastajanje angiotenzina II, ki je glavna efektorska molekula sistema renin-angiotenzin-aldosteron (sistema RAAS). Angiotenzin II sicer povzroča vazokonstrikcijo in reabsorpcijo natrija in vode. Torej amlodipin neposredno zavira vazokonstrikcijo in znižuje žilni upor, medtem ko aliskiren z uravnavanjem nastajanja angiotenzina II tudi lahko zmanjšuje vazokonstrikcijo, hkrati pa vpliva na ravnovesje vode in natrija tako, da njuna vsebnost v telesu ustreza normotenzivnim pogojem. Kombinacija delovanja aliskirena in amlodipina na oba omenjena dejavnika za uravnavanje centralnega krvnega tlaka (na vazokonstrikcijo in na hipertenzivne učinke preko sistema RAAS) omogoča bolj učinkovito antihipertenzivno delovanje kot vsaka od zdravilnih učinkovin samostojno.

Zdravilo Rasilamlo so proučevali v številnih aktivno in s placebom kontroliranih študijah ter v dolgoročnih študijah, v katere so skupno vključili 5.570 hipertenzivnih bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo (z diastoličnim krvnim tlakom med 90 mmHg in 109 mmHg).

Pri hipertenzivnih bolnikih, katerih krvni tlak ni bil ustrezno urejen z monoterapijo s posameznima učinkovinama, je enkrat dnevno odmerjanje zdravila Rasilamlo povzročilo od odmerka odvisno klinično pomembno znižanje tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka.

Pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen pri uporabi samo aliskirena ali samo amlodipina, zdravilo Rasilamlo po enem tednu zdravljenja bolj zniža krvni tlak kot vsaka od učinkovin samostojno, večji del učinka pa se razvije po štirih tednih zdravljenja.

V študiji z 820 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z aliskirenom v odmerku 300 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina 300 mg/10 mg povzročila povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 18,0/13,1 mmHg, kar je bilo statistično značilno več kot pri monoterapiji z aliskirenom v odmerku 300 mg. Tudi kombinacija v odmerku 300 mg/5 mg je statistično značilno bolj znižala krvni tlak kot monoterapija z aliskirenom v odmerku 300 mg. Pri podskupini 584 bolnikov je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 300/5 mg in 300/10 mg povzročila dodatno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 7,9/4,8 mmHg oziroma za 11,7/7,7 mmHg v primerjavi z aliskirenom 300 mg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno s spremembo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

V študiji z 847 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z amlodipinom v odmerku 10 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 150 mg/10 mg in 300 mg/10 mg povzročila povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 11,0/9,0 mmHg oziroma za 14,4/11,0 mmHg, kar je bilo statistično značilno več kot pri monoterapiji z amlodipinom v odmerku 10 mg. Pri podskupini 549 bolnikov je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 300/5 mg in 300/10 mg povzročila dodatno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 4,0/2,2 mmHg oziroma za 7,6/4,7 mmHg v primerjavi z amlodipinom 10 mg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno s spremembo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

V študiji s 545 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z amlodipinom v odmerku 5 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina 150 mg/5 mg povzročila večje znižanje krvnega tlaka v primerjavi s tistim pri bolnikih, ki so še naprej prejeli amlodipin v odmerku 5 mg.

V 8-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, vzporedni študiji s faktorsko analizo pri 1.688 randomiziranih bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo je zdravilo Rasilamlo v odmerkih od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg povzročilo od odmerka odvisno klinično pomembno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka v obsegu 20,6/14,0 mmHg oziroma 23,9/16,5 mmHg v primerjavi z znižanjem za 15,4/10,2 mmHg pri uporabi aliskirena 300 mg, za 21,0/13,8 mmHg pri uporabi amlodipina 10 mg in za 6,8/5,4 mmHg pri uporabi placeba v populaciji bolnikov s povprečno izhodiščno vrednostjo krvnega tlaka 157,3/99,7 mmHg. Razlike so bile za vse odmerke statistično značilne v primerjavi s placebom in z aliskirenom. Znižanje krvnega tlaka pri uporabi kombinacije se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja. Pri podskupini 1.069 bolnikov je zdravilo Rasilamlo povzročilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno z vrednostjo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

Varnost zdravila Rasilamlo so ocenjevali v študijah, ki so trajale do eno leto.

Zaenkrat ni znano, kako zdravilo Rasilamlo vpliva na umrljivost iz kateregakoli vzroka, na kardiovaskularno umrljivost, na kardiovaskularno obolenost in morebitno škodljivo delovanje na tarčne organe.

V okviru že zaključenih kliničnih študij je zdravilo Rasilamlo prejelo več kot 2.800 bolnikov, med njimi 372 bolnikov eno leto ali več. Pri zdravljenju z zdravilom Rasilamlo v odmerkih do 300 mg/10 mg je do vseh neželenih učinkov skupaj prišlo s približno enako pogostnostjo kot pri uporabi posameznih učinkovin. Ni kazalo, da bi bila pogostnost neželenih učinkov kakorkoli povezana s spolom, starostjo, indeksom telesne mase in z rasno oziroma etnično pripadnostjo bolnikov. Niso opažali, da bi pri uporabi zdravila Rasilamlo prišlo do specifičnih novih neželenih učinkov poleg tistih, za katere je znano, da jih povzročata posamezni monoterapiji. V dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 1.688 bolnikov z blago ali zmerno hipertenzijo, je do prekinitve zdravljenja zaradi kliničnega neželenega učinka prišlo pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rasilamlo, v primerjavi z 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje delovanja renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža delovanje renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugačnega učinka na delovanje renina v plazmi zaenkrat ni znan.

Hipertenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah). Pri odmerku 300 mg je bilo povprečno razmerje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi fluktuacije pri odzivu diastoličnega tlaka do 98 %. Po dveh tednih so opažali izraženost 85 do 90 % največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Aliskiren so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij aliskirena v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z izbranimi zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II. V primerjavi z diuretikom hidroklorotiazidom je aliskiren po 12 tednih zdravljenja v odmerku 300 mg znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem aliskirena diuretikum hidroklorotiazidu in zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so aliskiren dodali hidroklorotiazidu je povzročil aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih starejših (≥ 65 let) in zelo starih (30 % ≥ 75 let) bolnikih aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, ki so se zdravili samo z aliskirenom, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede aktivnosti renina v plazmi.

V 36-tedenski študiji pri 820 bolnikih z ishemično disfunkcijo levega prekata niso ugotovili sprememb prelatnega remodeliranja (ocenjenega s končnim sistoličnim volumnom v levem prekatu) z aliskirenom v primerjavi s placebom, dodanima osnovnemu zdravljenju.

Kombinirani deleži kardiovaskularnih smrti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovnih srčnih infarktov, možganskih kapi in reanimiranih primerov nenadne smrti so bili v skupini z aliskirenom podobni kot v skupini s placebom. Vendar je bil med bolniki, ki so prejeli aliskiren, delež hiperkaliemije, hipotenzije in motenega delovanja ledvic značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s proteinurijo in/ali s $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali antagonist angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Končni rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,097 v prid placeba (s 95,4-odstotnim intervalom zaupanja 0,987, 1,218 in z dvosmerno vrednostjo $p=0,0787$). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost neželenih dogodkov (38,2 % v primerjavi s 30,3 %). Do povečane pogostnosti je prišlo zlasti pri ledvični disfunkciji (14,5 % v primerjavi z 12,4 %), hiperkaliemiji (39,1 % v primerjavi z 29,0 %), dogodkih v povezavi s hipotenzijo (19,9 % v primerjavi s 16,3 %) in pri izidih domnevne možganske kapi (3,4 % v primerjavi z 2,7 %). Pojavnost možganske kapi je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Aliskiren v odmerku 150 mg (z zvišanjem odmerka na 300 mg pri dobrem prenašanju zdravila) kot dodatek običajnemu zdravljenju so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim randomiziranim preskušanju pri 1.639 bolnikih, ki so imeli zmanjšan iztisni delež in so jih hospitalizirali zaradi epizode akutnega srčnega popuščanja (funkcijskih razredov III–IV po klasifikaciji NYHA), ob izhodišču pa so bili hemodinamsko stabilni. Primarni cilj opazovanja je bila kardiovaskularna smrt ali ponovna hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja v roku 6 mesecev; sekundarne cilje opazovanja pa so ocenjevali v obdobju 12 mesecev.

Rezultati študije niso pokazali nobene koristi dodajanja aliskirena standardnemu zdravljenju akutnega srčnega popuščanja, hkrati pa so pokazali povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Rezultati študije kažejo le statistično neznačilen vpliv aliskirena z razmerjem ogroženosti (hazard ratio) 0,92 (95-odstotni interval zaupanja: 0,76–1,12; $p=0,41$ za aliskiren v primerjavi s placebom). Vplivi zdravljenja na celokupno umrljivost v 12 mesecih se po poročilih razlikujejo glede na status sladkorne bolezni. V podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo je bilo razmerje ogroženosti 1,64 v korist placeba (95-odstotni interval zaupanja: 1,15–2,33), medtem ko je bilo razmerje ogroženosti v podskupini bolnikov brez sladkorne bolezni 0,69 v korist aliskirena (95-odstotni interval zaupanja: 0,50–0,94); vrednost p za interakcije = 0,0003. V skupini z aliskirenom so v primerjavi s tistimi s placebom opazali povečano pogostnost hiperkaliemije (20,9 % v primerjavi s 17,5 %), okvare/odpovedi ledvic (16,6 % v primerjavi z 12,1 %) in hipotenzije (17,1 % v primerjavi z 12,6 %), navedeno povečanje pogostnosti pa je bilo večje pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Vplivi aliskirena na umrljivost in kardiovaskularno obolevnost trenutno niso znani.

Zaenkrat ni na voljo dolgoročnih podatkov o uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazili učinka na QT interval.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Rasilamlo zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čemer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta.

Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in efektivni ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dP/dt in končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinoatrialnega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je klinično ugodno vplival na bolnike s kronično stabilno angino pectoris, z vazospastično angino pectoris in z angiografsko potrjeno koronarno boleznijo.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl oziroma <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost $p=0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo $p<0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02; $p=0,20$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rasilamlo za vse podskupine pediatrične populacije pri esencialni hipertenziji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. obroki z majhno vsebnostjo maščob pri hipertenzivnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšajo C_{max} za 76 % in AUC_{0-tau} za 67 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Prenašalci

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Biotransformacija in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči približno 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji z aliskirenom pri zdravljenju 39 pediatričnih bolnikov, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, prejeli pa so dnevne odmerke aliskirena 2 mg/kg oziroma 6 mg/kg v obliki zrn (3,125 mg/tableto), so bili farmakokinetični parametri podobni kot pri odraslih. Rezultati te študije so pokazali, da starost, telesna masa in spol nimajo pomembnega vpliva na obseg sistemske izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavje 4.2).

Rezultati *in vitro* študije prenašalca MDR1 v človeških tkivih kažejo, da je vzorec dozorevanja prenašalcev MDR1 (P-gp) odvisen od starosti in vrste tkiva. Opažali so veliko interindividualno variabilnost izražanja mRNA (do 600-kratno). Izražanje mRNA prenašalca MDR1 je bilo statistično značilno manjše v vzorcih plodov, novorojenčkov in malčkov v starosti do 23 mesecev.

Ni mogoče določiti, pri kateri starosti je prenašalni sistem zrel. Pri otrocih z nezrelim sistemom MDR1 (P-gp) lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte odstavek pod naslovom "Prenašalci" zgoraj in poglavja 4.2, 4.4 in 5.3).

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija in izločanje

Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno v 90 %) presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % matične spojine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna s terminalnim razpolovnim časom eliminacije približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe.

Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina v okviru odmerjanja med 5 mg in 10 mg je linearna.

Aliskiren/amlodipin

Po peroralni uporabi zdravila Rasilamlo doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v plazmi v 3 urah, amlodipin pa v 8 urah. Pri odmerjanju zdravila Rasilamlo na tešče sta hitrost in obseg absorpcije aliskirena in amlodipina enaki kot pri odmerjanju posameznih monoterapij. Bioekvivalenčne študije z zaužitjem lahkega obroka za zdravilo Rasilamlo niso opravili.

Rezultati študije vpliva sočasnega uživanja hrane, v kateri so bolniki zaužili standarden obrok z veliko vsebnostjo maščob sočasno s tableto s pripravljeno kombinacijo v odmerku 300 mg/10 mg, so pokazali, da je uživanje hrane zmanjšalo tako hitrost kot obseg absorpcije aliskirena iz tablete s pripravljeno kombinacijo, in sicer v približno enakem obsegu kot pri monoterapiji z aliskirenom. Uživanje hrane sočasno s tableto z že pripravljeno kombinacijo pa ni vplivalo na farmakokinetiko amlodipina, kar se ujema z odmerjanjem amlodipina v samostojni formulaciji.

Posebne skupine bolnikov

Aliskiren

Aliskiren predstavlja učinkovito antihipertenzivno zdravljenje za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

AUC je pri starejših (>65 let) 50 % večja kot pri mladih osebah. Spol, telesna masa in etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena.

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in $C_{\max}$ aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja aliskirena (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) uporaba aliskirena ni priporočena.

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti $C_{\max}$ je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni razpored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do hudo okvaro jeter začetnega odmerka aliskirena ni treba prilagajati.

Amlodipin

Čas do najvišje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih je očistek amlodipina praviloma zmanjšan, zato je AUC pri njih povečana, razpolovni čas izločanja pa podaljšan. Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem sta povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja v skladu s pričakovanji za starostno skupino bolnikov v tej študiji (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično populacijsko študijo so izvedli pri 74 hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov je bilo starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov starih od 13 do 17 let), ki so prejeli med 1,25 in 20 mg amlodipina enkrat oziroma dvakrat dnevno. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je bil tipičen peroralni očistek (CL/F) 22,5 oziroma 27,4 l/uro pri fantih in 16,4 oziroma 21,3 l/uro pri puncih. Pri izpostavljenosti je bila opažena velika variabilnost med posamezniki. Podatki o uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno.

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je povečanje AUC za približno 40-60 %, zato je pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aliskiren

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših, pri čemer karcinogenega potenciala niso zasledili. Pri podganah je pri odmerku 1.500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča draženje, so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*. Pri tem so izvajali tako *in vitro* teste z bakterijskimi in sesalskimi celicami, kot tudi ocenjevanje podgan *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

Farmakološke študije varnosti niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

Študije na mladičih živali

Študijo toksičnosti ponovljenih odmerkov so izvedli na 8 dni starih podganjih mladičih, ki so jim 4 tedne dajali aliskiren v odmerkih 30, 100 ali 300 mg/kg/dan. Pri odmerjanju 100 oziroma 300 mg/kg/dan (kar je 2,3 oziroma 6,8-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh (angl. *maximum recommended human dose*, MRHD) po prilagoditvi na telesno površino (mg/m²) in ob predpostavki, da ima odrasel bolnik telesno maso 60 kg) so opazali visoko akutno smrtnost (v nekaj urah) in veliko pojavnost hudih bolezni, pri čemer niso ugotovili, kaj je bil vzrok smrti, in niso opazali prodromskih znakov ali simptomov. Razmerje med letalnim odmerkom 100 mg/kg/dan in odmerkom brez pomembnih neželenih učinkov (angl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 30 mg/kg/dan je presenetljivo majhno.

Drugo študijo toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so izvedli na 14 dni starih podganjih mladičih, ki so jim 8 tednov dajali aliskiren v odmerkih 30, 100 ali 300 mg/kg/dan. Pri odmerjanju 300 mg/kg/dan (kar je 8,5-kratnik vrednosti MHRD po prilagoditvi na telesno površino (mg/m²) in ob predpostavki, da ima odrasel bolnik telesno maso 60 kg) so opazali zapoznelo smrtnost, pri čemer niso ugotovili, kaj je bil vzrok smrti.

Pri preživelih podganjih mladičih niso opazali nobenega vpliva na vedenje in sposobnost razmnoževanja.

Izpostavljenost aliskirenu v plazmi (AUC) je bila pri odmerjanju 100 mg/kg/dan pri 8 dni starih podganah skoraj 4-krat večja kot pri 14 dni starih podganah. Pri 14 dni starih podganah pa je bila izpostavljenost aliskirenu v plazmi od 85 do 387-krat večja kot pri 64 dni starih odraslih podganah.

Študijo z enkratnim odmerkom so izvedli na podganjih mladičih, ki so bili stari 14, 21, 24, 28, 31 oziroma 36 dni. Pri njih niso opazali smrtnosti ali pomembnega toksičnega delovanja zdravila. Izpostavljenost aliskirenu v plazmi je bila pri 14 dni starih podganah približno 100-krat večja kot pri odraslih podganah, pri 21 dni starih podganah pa je bila 3-krat večja.

Opravili so tudi mehanistično študijo za oceno odnosa med starostjo, izpostavljenostjo aliskirenu in zrelostjo izražanja prenašalcev MDR1 in OATP2. Rezultati študije kažejo, da razvojne spremembe izpostavljenosti aliskirenu korelirajo z ontogenetskim dozorevanjem prenašalcev v jejunumu, jetrih, ledvicah in možganih.

Farmakokinetiko aliskirena so vrednotili pri podganah, ki so bile stare od 8 do 28 dni in so jim aliskiren dajali intravensko v odmerku 3 mg/kg. Očistek aliskirena se je s starostjo živali povečeval. Pri 8 dni starih in 14 dni starih podganah je bil očistek približno enak, a je znašal samo približno 23 % očistka pri 21 dni starih podganah in 16 % očistka pri 28 dni starih podganah.

Rezultati teh študij kažejo, da močno povečano izpostavljenost aliskirenu (ki je pri 8 dni starih podganah >400-krat višja kot pri odraslih) in veliko akutno toksičnost pri podganjih mladičih povzroča nezrelost prenašalcev MDR1, kar lahko pomeni, da pri pediatričnih bolnikih z nezrelimi prenašalci MDR1 lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Amlodipin

Podatki o varnosti uporabe amlodipina so ustrezno potrjeni tako v kliničnih kot predkliničnih študijah.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Zdravilo Rasilamlo

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da podgane dobro prenašajo kombinacijo aliskirena in amlodipina. Ugotovitve iz 2-tedenske in 13-tedenske študije peroralnega toksičnega delovanja so se ujemale s tistimi pri uporabi posameznih učinkovin. Novih vrst toksičnega delovanja ali povečanega obsega toksičnega delovanja v primerjavi z uporabo posameznih učinkovin niso opazali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/PCTFE - Alu pretisni omoti:
18 mesecev

PA/Alu/PVC - Alu pretisni omoti:
18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28, 56 ali 98 tablet.
Skupna pakiranja vsebujejo 280 tablet (20 pakiranj po 14 tablet).

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 30 ali 90 tablet.
Pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 56x1 tableto.
Skupna pakiranja z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 98x1 tableto (2 pakiranj po 49x1 tableto).

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28 ali 56 tablet.
Skupna pakiranja vsebujejo 98 tablet (2 pakiranj po 49 tablet) ali 280 tablet (20 pakiranj po 14 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/686/015-028

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14 April 2011

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 5 mg amlodipina (v obliki besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Temno rumena konveksna ovalna tableta z zaobljenim robom, z oznako "T11" vtisnjeno na eni strani in oznako "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rasilamlo je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren ali samo amlodipin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rasilamlo je ena tableta na dan.

Antihipertenzivno delovanje je opazno v 1 tednu, večji del učinka pa se razvije po približno 4 tednih. Če po 4 do 6 tednih zdravljenja krvni tlak še vedno ni urejen, je mogoče odmerek zvišati na največ 300 mg aliskirena/10 mg amlodipina. Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku in njegovemu kliničnemu odzivu.

Zdravilo Rasilamlo je mogoče jemati v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, razen v kombinaciji z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev II pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Odmerjanje pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z uporabo monoterapije z aliskirenom oziroma z amlodipinom

Zdravilo Rasilamlo 300 mg/5 mg je lahko primerno za bolnike, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo z uporabo aliskirena v odmerku 300 mg ali z zdravilom Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Bolniki, pri katerih pri uporabi posameznih učinkovin zdravila pride do neželenih učinkov, zaradi katerih je treba znižati odmerek, lahko preidejo na uporabo zdravila Rasilamlo, ki vsebuje nižji odmerek te učinkovine, pri tem pa dosežejo podobno znižanje krvnega tlaka.

Pred prehodom na že pripravljeno kombinacijo zdravila je lahko priporočeno ločeno titriranje odmerkov vsake od posameznih učinkovin. Kadar je to klinično primerno in v skladu z zgoraj omenjenimi priporočili za odmerjanje, velja razmisliti tudi o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (z GFR 89-60 ml/min/1,73 m² oziroma 59-30 ml/min/1,73 m²) začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR <30 ml/min/1,73 m²) uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotavljali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso proučevali farmakokinetike amlodipina, zato je pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

Starejši ljudje (stari več kot 65 let)

Izkušeni pri uporabi zdravila Rasilamlo, zlasti pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo, zato je pri teh bolnikih potrebna posebna previdnost. Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri starejših bolnikih je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rasilamlo pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Uporaba zdravila Rasilamlo je kontraindicirana pri otrocih pred dopolnjenim 2. letom starosti, medtem ko pri otrocih po dopolnjenem 2. letu in pred dopolnjenim 6. letom starosti zdravila ne bi smeli uporabljati zaradi pomislekov glede varnosti v povezavi z možnostjo prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavja 4.3, 4.4, 5.2 in 5.3).

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele z malo vode. Zdravilo Rasilamlo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Sočasni uporabi s sadnim sokom oziroma z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje), se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali druge derivate dihidropiridina.
- Anamneza angioedema zaradi aliskirena.
- Dedni ali idiopatski angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6)
- Kontraindicirana je sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom oziroma z itraconazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in z drugimi močnimi zaviralci P-gp (na primer s kinidinom) (glejte poglavje 4.5).
- Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba zdravila Rasilamlo in zaviralcev ACE ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev II (glejte poglavja 4.5 in 5.1).
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Obstrukcija iztočnega kanala levega prekata (npr. huda aortna stenoza).
- Hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.
- Otroci pred dopolnjenim 2. letom starosti (glejte poglavji 4.2 in 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Rasilamlo prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovzetnih osebah so bile opisane hipotenzija, sinkopa, možganska kap, hiperkaliemija in zmanjšanje delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti v kombinaciji z zdravili, ki vplivajo na ta sistem (glejte poglavje 5.1). Dvojna blokada sistema RAAS s kombinacijo aliskirena in zaviralcev ACE ali antagonistev receptorjev angiotenzina II zato ni priporočljiva. Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Pri uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni na voljo nobenih podatkov glede kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti (glejte poglavje 5.1).

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje in se zdravijo s furosemidom ali torasemidom (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za simptomatsko hipotenzijo

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Rasilamlo lahko pride do simptomatske hipotenzije v naslednjih primerih:

- pri bolnikih z izrazito hipovolemijo ali pri bolnikih s primanjkljajem natrija (na primer pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov) ali
- pri kombinirani uporabi aliskirena in drugih zdravil, ki delujejo na RAAS.

Hipovolemijo ali pomanjkanje natrija je treba odpraviti pred dajanjem zdravila Rasilamlo ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom. V kratkoročnih kontroliranih študijah je pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hiperstenzijo in so jemali zdravilo Rasilamlo, le malokrat prišlo do hipotenzije (pri 0,2 %).

Okvara ledvic

V kliničnih študijah aliskirena niso raziskovali pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatinin v serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,70 \text{ mg/dl}$ pri ženskah in $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oziroma $2,00 \text{ mg/dl}$ pri moških in/ali ocenjeno GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je potreba previdnost pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinutvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom so opazali zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Rasilamlo ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Anafilaktične reakcije in angioedem

V obdobju trženja zdravila so opazali anafilaktične reakcije v času zdravljenja z aliskirenom (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z antagonisti angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k preobčutljivosti.

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do anafilaktične reakcije ali angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Rasilamlo takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljani. Bolnikom je treba naročiti, da zdravnika takoj obvestijo o kakršnihkoli znakih, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če opažajo težave pri dihanju ali požiranju, otekanje v obraz, okončine, oči, ustnice ali jezik. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Pediatrična populacija

Aliskiren je substrat *P-glikoproteina* (P-gp) in pri otrocih z nezrelim prenašalnim sistemom P-gp lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu. Ker ni mogoče določiti, pri kateri starosti je prenašalni sistem zrel (glejte poglavji 5.2 in 5.3), je uporaba zdravila Rasilamlo kontraindicirana pri otrocih pred dopolnjenim 2. letom starosti, poleg tega pa zdravila ne bi smeli uporabljati tudi pri otrocih po dopolnjenem 2. letu in pred dopolnjenim 6. letom starosti.

Omejeni podatki o varnosti so na voljo iz farmakokinetične študije, v kateri so z aliskirenom zdravili 39 otrok s hipertenzijo po dopolnjenem 6. letu in pred dopolnjenim 18. letom starosti (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o interakcijah zdravila Rasilamlo

Študij medsebojnega delovanja zdravila Rasilamlo z drugimi zdravili niso opravili, zato so v tem poglavju navedeni podatki o znanih interakcijah drugih zdravil z vsako od posameznih učinkovin.

Pri zdravih prostovoljcih sočasna uporaba aliskirena in amlodipina ne povzroča bistvenih sprememb farmakodinamske izpostavljenosti (AUC) posameznih učinkovin in njunih najvišjih koncentracij (C_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Kontraindicirana zdravila (glejte poglavje 4.3)

- Močni zaviralci P-gp

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat, AUC pa približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri večjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5-krat in zviša njegovo C_{max} za 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki se jih ne priporoča (glejte poglavje 4.2)

- Sadni sok in napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke

Uživanje sadnega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba grenivkinega soka z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Sočasna uporaba pomarančnega soka z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 62 %, sočasna uporaba jabolčnega soka pa za 63 %. Do navedenega zmanjšanja AUC verjetno pride zato, ker sestavine sadnega soka v gastrointestinalnem traktu zavirajo privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca za organske anione. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se sadnega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasilamlo. Vpliva napitkov, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje), na absorpcijo aliskirena niso proučevali, vendar sadni, zelenjavni in mnogi drugi rastlinski pripravki v veliki meri vsebujejo sestavine, ki bi lahko zavirale privzem aliskirena s pomočjo polipeptidnega prenašalca organskih anionov. Iz tega razloga se napitkov, ki vsebujejo rastlinske izvlečke, vključno z zeliščnimi čaji, ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasilamlo.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s aliskirenom, antagonistev receptorjev angiotenzina II in zaviralcev ACE

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, možganske kapi, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, pri katerih je potrebna previdnost pri sočasni uporabi

- *Interakcije povezane s P-gp*

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem (glejte poglavje 5.2). V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. D rugi induktorji P-gp (šentjanževka) bi lahko zmanjšali biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

- *Zmerni zaviralci P-gp*

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) z aliskirenom (300 mg) je povzročila zvečanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (klaritromicinom, telitromicinom, eritromicinom, amiodaronom).

- *Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu*

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost.

- *Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)*

Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Sočasna uporaba aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

- *Furosemid in torasemid*

Sočasna peroralna uporaba aliskirena in furosemida ni vplivala na farmakokinetiko aliskirena, je pa zmanjšala izpostavljenost furosemidu za 20-30 % (vpliva aliskirena na intramuskularno ali intravensko aplicirani furosemid niso raziskali). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba več odmerkov furosemida (60 mg/dan) sočasno z aliskirenom (300 mg/dan) v prvih 4 urah zmanjšala izločanje natrija z urinom za 31 %, celoten volumen urina pa za 24 % v primerjavi z uporabo samo furosemida. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli furosemid in aliskiren v odmerku 300 mg, je bila povprečna telesna masa (84,6 kg) večja kot pri bolnikih, ki so prejeli samo furosemid (83,4 kg). Pri uporabi aliskirena v odmerku 150 mg/dan so opazili manjše spremembe farmakokinetike in učinkovitosti furosemida.

Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da so po sočasnem odmerjanju z aliskirenom uporabljali višje odmerke torasemida. Znano je, da izločanje torasemida skozi ledvice posredujejo prenašalci organskih anionov (angl. organic anion transporters, OAT). Aliskiren se le v majhni meri izloča skozi ledvice in po peroralnem odmerjanju je mogoče v urinu prestopiti samo 0,6 % odmerka aliskirena (glejte poglavje 5.2). Ker pa so dokazali, da je aliskiren substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1A2 (OATP1A2) (glejte možnost medsebojnega delovanja z zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov), obstaja možnost, da aliskiren z oviranjem procesa absorpcije znižuje izpostavljenost torasemidu v plazmi.

Zato je pri bolnikih, ki prejema tako aliskiren kot peroralni furosemid ali torasemid, pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom ali, s torasemidom z aliskirenom priporočljivo spremljanje učinkov furosemida oziroma torasemida, da ne bi prišlo do sprememb volumna zunajceličnih tekočin in možnosti volumske preobremenitve (glejte poglavje 4.4).

- *Varfarin*

Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

- *Medsebojno delovanje s hrano*

Pokazalo se je, da obroki (z veliko ali z majhno vsebnostjo maščob) bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena (glejte poglavje 4.2). Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da bi imelo uživanje raznih vrst hrane in/ali pijače pri tem aditiven učinek, vendar možnosti zmanjšane biološke uporabnosti aliskirena zaradi navedenega aditivnega učinka niso proučevali in je zato ni mogoče izključiti. Sočasni uporabi aliskirena s sadnim sokom oziroma z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke, kar vključuje tudi zeliščne čaje, se je treba izogibati.

Zdravila brez interakcij z zdravilom Rasilamlo

- Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.
- Ob sočasni uporabi aliskirena z metforminom ($\downarrow$ 28 %), amlodipinom ($\uparrow$ 29 %) ali s cimetidinom ($\uparrow$ 19 %) sta se $C_{\max}$ ali AUC aliskirena spremenila za 20 % do 30 %. Pri sočasni uporabi z atorvastatinom sta se AUC in $C_{\max}$ aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba aliskirena ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih zdravil.
- Aliskiren lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina in verapamila.

- *Medsebojno delovanje s CYP450*

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi s citokromoma P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte zgoraj in spodaj Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom).

- *Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp*

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %. Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti aliskirena. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena.

- *Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov*

Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato obstaja pri sočasni uporabi možnost medsebojnega delovanja med zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje s sadnim sokom).

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z amlodipinom

Vpliv drugih zdravil na amlodipin

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejšje pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

- *Induktorji CYP3A4*

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, Hypericum perforatum) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

- *Grenivkin sok*

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vpliv amlodipina na druga zdravila

- Zniževanje krvnega tlaka, ki ga povzroča amlodipin, se sešteva z zniževanjem krvnega tlaka, ki ga povzročajo druga antihipertenzivna zdravila.

- Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejema amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Brez interakcij

- V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina in ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravstveni delavci, ki predpisujejo zdravilo Rasilamlo, morajo ženskam v rodni dobi razložiti možna tveganja uporabe zdravila med nosečnostjo. Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno drugo antihipertenzivno zdravljenje, saj ženske, ki nameravajo zanositi, ne smejo uporabljati zdravila Rasilamlo.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, tudi aliskirena ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindiciran pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo pri človeku niso dokazali. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso opazili toksičnega delovanja razen zakasnitve in podaljšanja poroda pri odmerkih, ki so bili 50-krat višji od najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah je uporaba priporočena samo v primeru, da ni na voljo nobene varnejše možnosti, bolezen sama pa pomeni večje tveganje tako za mater kot za plod.

Ženske zdravila Rasilamlo ne smejo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindicirano pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Rasilamlo ugotovi, da je noseča, mora zdravljenje v skladu s tem čimprej prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren in/ali amlodipin izločata v materino mleko. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Ker je na voljo le malo oziroma ni dovolj podatkov o izločanju aliskirena in amlodipina v materino oziroma živalsko mleko, ni mogoče izključiti tveganja za novorojenčka/dojenega otroka. Iz tega razloga uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena za ženske, ki dojijo.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Rasilamlo, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Rasilamlo na plodnost ni.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo ni vplivalo na plodnost podgan pri uporabi odmerkov aliskirena do 250 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri vožnji in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da lahko med jemanjem zdravila Rasilamlo občasno pride do omotičnosti in zaspanosti.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če so bolniki v času jemanja amlodipina omotični, utrujeni, imajo glavobol ali občutek slabosti, lahko to poslabša njihovo sposobnost odzivanja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Spodaj opisane varnostne lastnosti zdravila Rasilamlo temeljijo na kliničnih študijah, ki so jih opravili z zdravilom Rasilamlo, in na znanih varnostnih lastnostih posameznih učinkovin zdravila - aliskirena in amlodipina. Podatkov o varnosti uporabe zdravila Rasilamlo pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo.

Najbolj pogosta neželena učinka zdravila Rasilamlo sta hipotenzija in periferni edemi. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Rasilamlo (aliskiren in amlodipin) in so navedeni v tabelarnem pregledu neželenih učinkov, se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Rasilamlo.

Tabelarni pregled neželenih učinkov:

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi zdravila Rasilamlo ali pri uporabi katere od obeh zdravilnih učinkovin v monoterapiji. Za neželene učinke, ki so jih opazili pri več kot eni zdravilni učinkovini že pripravljene kombinacije zdravila je v spodnji preglednici navedena najvišja pogostnost.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo redki	levkopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Bolezni imunskega sistema	
redki	anafilaktične reakcije ^a , preobčutljivostne reakcije ^a
zelo redki	alergijske reakcije ^{am}
Presnovne in prehranske motnje	
zelo redki	hiperglikemija ^{am}
Psihiatrične motnje	
občasni	nespečnost ^{am} , spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo) ^{am} , depresija ^{am}
redki	zmedenost ^{am}
Bolezni živčevja	
pogosti	zaspanost ^{am} , glavobol (zlasti na začetku zdravljenja) ^{am}
občasni	tremor ^{am} , disgevizija ^{am} , sinkopa ^{am} , hipestezija ^{am} , parestezija ^{am}
zelo redki	hipertonija ^{am} , periferna nevropatija ^{am}
Očesne bolezni	
občasni	motnje vida (vključno z dvojnim vidom) ^{am}
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	tinitus ^{am}
pogostnost neznana	vertoglavica ^a

Srčne bolezni	
pogosti	omotičnost ^{a,am} , palpitacije ^{a,am} , periferni edemi ^{c,a,am*}
zelo redki	miokardni infarkt ^{am} , aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo) ^{am}
Žilne bolezni	
pogosti	vročinski oblivi ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
zelo redki	vaskulitis ^{am}
Bolezni dihal, prsne koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja ^{a,am} , rinitis ^{am} , kašelj ^{a,am}
Bolezni prebavil	
pogosti	diareja ^a , bolečine v trebuhu ^{am} , navzea ^{a,am}
občasni	bruhanje ^{a,am} , dispepsija ^{am} , spremenjeno odvajanje blata (vključno z diarejo in obstipacijo) ^{am} , suha usta ^{am}
zelo redki	pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplazija dlesni ^{am}
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki	hepatitis ^{a,am} , ikterus ^{a,am} , zvišane vrednosti jetrnih encimov (večinoma v povezavi z zastojem žolča) ^{am}
pogostnost neznana	bolezni jeter ^{a,**} , odpoved jeter ^{a,***}
Bolezni kože in podkožja	
občasni	hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions-SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom ^a , toksično epidermalno nekrolizo (angl. toxic epidermal necrolysis-TEN) ^a , reakcije ustne sluznice ^a , izpuščaj ^{a,am} , srbenje ^{a,am} , urtikarija ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , razbarvanje kože ^{am} , čezmerno znojenje ^{am} , eksantem ^{am}
redki	angioedem ^a , eritem ^a
zelo redki	multiformni eritem ^{am} , eksfoliativni dermatitis ^{am} , Stevens-Johnsonov sindrom ^{am} , Quinckejev edem ^{am} , fotosenzitivnost ^{am}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	bolečine v sklepih ^{a,am} , otekanje gležnjev ^{am}
občasni	bolečine v mišicah ^{am} , mišični krči ^{am} , bolečine v hrbtu ^{am}
Bolezni sečil	
občasni	akutna ledvična odpoved ^a , okvara ledvic ^a , motnje uriniranja ^{am} , nikturija ^{am} , povečana pogostnost uriniranja ^{am}
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	impotenca ^{am} , ginekomastija ^{am}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost ^{am}
občasni	bolečina v prsnem košu ^{am} , astenija ^{am} , bolečine ^{am} , splošno slabo počutje ^{am}

Preiskave	
pogosti	hiperkaliemija ^a
občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov ^a , povečanje telesne mase ^{am} , zmanjšanje telesne mase ^{am}
redki	znižana vrednost hemoglobina ^a , znižana vrednost hematokrita ^a , zvišana vrednost kreatinina v krvi ^a
pogostnost neznana	hiponatriemija ^a

^c neželeni učinki, ki so jih opažali pri uporabi zdravila Rasilamlo

^a neželeni učinki, ki so jih opažali pri monoterapiji z aliskirenom

^{am} neželeni učinki, ki so jih opažali pri monoterapiji z amlodipinom

* Periferni edemi so znan, od odmerka odvisen neželeni učinek amlodipina. O njih so poročali tudi med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom. Neželeni učinek zdravila Rasilamlo, o katerem so v kliničnih študijah najbolj pogosto poročali, so periferni edemi, do katerih je prihajalo z enako ali manjšo pogostnostjo kot pri uporabi ustreznih odmerkov amlodipina, a bolj pogosto, kot pri uporabi ustreznih odmerkov aliskirena.

**posamezni primeri bolezni jeter s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi znaki izrazitejše jetrne disfunkcije

***vključno z enim primerom "fulminantne odpovedi jeter", o katerem so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila in pri katerem vzročne povezanosti z aliskirenom ni mogoče izključiti

Drugi podatki o posameznih učinkovinah

Pri uporabi zdravila Rasilamlo lahko pride do neželenih učinkov, o katerih so poročali pri ločeni uporabi posameznih učinkovin zdravila, čeprav teh neželenih učinkov niso opažali v kliničnih študijah.

Aliskiren

Opis izbranih neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostnostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki nakazujejo angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika), so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. Med temi bolniki jih je veliko imelo v anamnezi angioedem oziroma simptome, ki nakazujejo angioedem, do česar je v nekaterih primerih prišlo po uporabi drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim tudi po uporabi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z antagonisti angiotenzinskih receptorjev.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaji, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično okvaro in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

Preiskave

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila uporaba aliskirena občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki aliskiren ni klinično pomembno vplival na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumnskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, kot so zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu.

Pediatrična populacija

Na podlagi omejenega obsega podatkov o varnosti iz farmakokinetične študije zdravljenja z aliskirenom pri 39 otrocih, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, je mogoče pri otrocih pričakovati enake pogostnosti, vrste in izraženosti neželenih učinkov, kot so jih opažali pri odraslih s hipertenzijo. Tako kot pri uporabi drugih učinkovin, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je pri zdravljenju otrok z aliskirenom glavobol pogost neželeni dogodek.

Amlodipin

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Rasilamlo ni. Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja zdravila Rasilamlo bi bila glede na antihipertenziven učinek aliskirena in amlodipina lahko hipotenzija.

Pri aliskirenu bi bila najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Po podatkih, ki so na voljo, bi izrazito visok odmerek amlodipina lahko povzročil čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri prevelikem odmerjanju amlodipina so poročali o izraziti in verjetno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka tudi do šoka s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Če pri prevelikem odmerjanju zdravila Rasilamlo pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Če zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina pride do klinično pomembne hipotenzije, je treba uvesti kardiovaskularne podporne ukrepe, kar vključuje pogosto pregledovanje delovanja srca in dihanja, namestitev bolnika v položaj z dvignjenimi okončinami in pozorno spremljanje volumna tekočine v krvnem obtoku ter količine izločenega urina.

Za vzpostavljanje žilnega tonusa in krvnega tlaka je lahko koristna uporaba vazokonstriktorja, razen če ta ni kontraindicirana. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja do dve uri po zaužitju amlodipina 10 mg zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Ker se amlodipin v veliki meri veže na proteine v plazmi, ni verjetno, da bi lahko bolniku pomagali z dializo.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (<2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci renina, oznaka ATC: C09XA53

Zdravilo Rasilamlo vsebuje dve antihipertenzivni učinkovini s komplementarnima mehanizmoma delovanja za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, amlodipin pa sodi v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Zdravilo Rasilamlo

Izbira kombinacije zdravljenja z aliskirenom in amlodipinom izhaja iz delovanja teh dveh učinkovin na različna, a komplementarna sistema, ki uravnavata krvni tlak. Zaviralci kalcijevih kanalčkov delujejo tako, da preprečujejo vstop kalcijevih ionov v gladke mišice žilne stene in s tem preprečuje kontrakcijo gladkih mišičnih celic in vazokonstrikcijo. Zaviralci renina zavirajo encimsko aktivnost renina in s tem preprečujejo nastajanje angiotenzina II, ki je glavna efektorska molekula sistema renin-angiotenzin-aldosteron (sistema RAAS). Angiotenzin II sicer povzroča vazokonstrikcijo in reabsorpcijo natrija in vode. Torej amlodipin neposredno zavira vazokonstrikcijo in znižuje žilni upor, medtem ko aliskiren z uravnavanjem nastajanja angiotenzina II tudi lahko zmanjšuje vazokonstrikcijo, hkrati pa vpliva na ravnovesje vode in natrija tako, da njuna vsebnost v telesu ustreza normotenzivnim pogojem. Kombinacija delovanja aliskirena in amlodipina na oba omenjena dejavnika za uravnavanje centralnega krvnega tlaka (na vazokonstrikcijo in na hipertenzivne učinke preko sistema RAAS) omogoča bolj učinkovito antihipertenzivno delovanje kot vsaka od zdravilnih učinkovin samostojno.

Zdravilo Rasilamlo so proučevali v številnih aktivno in s placebom kontroliranih študijah ter v dolgoročnih študijah, v katere so skupno vključili 5.570 hipertenzivnih bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo (z diastoličnim krvnim tlakom med 90 mmHg in 109 mmHg).

Pri hipertenzivnih bolnikih, katerih krvni tlak ni bil ustrezno urejen z monoterapijo s posameznima učinkovinama, je enkrat dnevno odmerjanje zdravila Rasilamlo povzročilo od odmerka odvisno klinično pomembno znižanje tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka.

Pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen pri uporabi samo aliskirena ali samo amlodipina, zdravilo Rasilamlo po enem tednu zdravljenja bolj zniža krvni tlak kot vsaka od učinkovin samostojno, večji del učinka pa se razvije po štirih tednih zdravljenja.

V študiji z 820 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z aliskirenom v odmerku 300 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina 300 mg/10 mg povzročila povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 18,0/13,1 mmHg, kar je bilo statistično značilno več kot pri monoterapiji z aliskirenom v odmerku 300 mg. Tudi kombinacija v odmerku 300 mg/5 mg je statistično značilno bolj znižala krvni tlak kot monoterapija z aliskirenom v odmerku 300 mg. Pri podskupini 584 bolnikov je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 300/5 mg in 300/10 mg povzročila dodatno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 7,9/4,8 mmHg oziroma za 11,7/7,7 mmHg v primerjavi z aliskirenom 300 mg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno s spremembo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

V študiji z 847 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z amlodipinom v odmerku 10 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 150 mg/10 mg in 300 mg/10 mg povzročila povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 11,0/9,0 mmHg oziroma za 14,4/11,0 mmHg, kar je bilo statistično značilno več kot pri monoterapiji z amlodipinom v odmerku 10 mg. Pri podskupini 549 bolnikov je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 300/5 mg in 300/10 mg povzročila dodatno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 4,0/2,2 mmHg oziroma za 7,6/4,7 mmHg v primerjavi z amlodipinom 10 mg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno s spremembo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

V študiji s 545 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z amlodipinom v odmerku 5 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina 150 mg/5 mg povzročila večje znižanje krvnega tlaka v primerjavi s tistim pri bolnikih, ki so še naprej prejeli amlodipin v odmerku 5 mg.

V 8-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, vzporedni študiji s faktorsko analizo pri 1.688 randomiziranih bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo je zdravilo Rasilamlo v odmerkih od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg povzročilo od odmerka odvisno klinično pomembno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka v obsegu 20,6/14,0 mmHg oziroma 23,9/16,5 mmHg v primerjavi z znižanjem za 15,4/10,2 mmHg pri uporabi aliskirena 300 mg, za 21,0/13,8 mmHg pri uporabi amlodipina 10 mg in za 6,8/5,4 mmHg pri uporabi placeba v populaciji bolnikov s povprečno izhodiščno vrednostjo krvnega tlaka 157,3/99,7 mmHg. Razlike so bile za vse odmerke statistično značilne v primerjavi s placebom in z aliskirenom. Znižanje krvnega tlaka pri uporabi kombinacije se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja. Pri podskupini 1.069 bolnikov je zdravilo Rasilamlo povzročilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno z vrednostjo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

Varnost zdravila Rasilamlo so ocenjevali v študijah, ki so trajale do eno leto.

Zaenkrat ni znano, kako zdravilo Rasilamlo vpliva na umrljivost iz kateregakoli vzroka, na kardiovaskularno umrljivost, na kardiovaskularno obolenost in morebitno škodljivo delovanje na tarčne organe.

V okviru že zaključenih kliničnih študij je zdravilo Rasilamlo prejelo več kot 2.800 bolnikov, med njimi 372 bolnikov eno leto ali več. Pri zdravljenju z zdravilom Rasilamlo v odmerkih do 300 mg/10 mg je do vseh neželenih učinkov skupaj prišlo s približno enako pogostnostjo kot pri uporabi posameznih učinkovin. Ni kazalo, da bi bila pogostnost neželenih učinkov kakorkoli povezana s spolom, starostjo, indeksom telesne mase in z rasno oziroma etnično pripadnostjo bolnikov. Niso opažali, da bi pri uporabi zdravila Rasilamlo prišlo do specifičnih novih neželenih učinkov poleg tistih, za katere je znano, da jih povzročata posamezni monoterapiji. V dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 1.688 bolnikov z blago ali zmerno hipertenzijo, je do prekinitve zdravljenja zaradi kliničnega neželenega učinka prišlo pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rasilamlo, v primerjavi z 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje delovanja renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža delovanje renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugačnega učinka na delovanje renina v plazmi zaenkrat ni znan.

Hipertenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah). Pri odmerku 300 mg je bilo povprečno razmerje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi fluktuacije pri odzivu diastoličnega tlaka do 98 %. Po dveh tednih so opažali izraženost 85 do 90 % največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Aliskiren so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij aliskirena v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z izbranimi zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II. V primerjavi z diuretikom hidroklorotiazidom je aliskiren po 12 tednih zdravljenja v odmerku 300 mg znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem aliskirena diuretikumu hidroklorotiazidu in zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so aliskiren dodali hidroklorotiazidu je povzročil aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih starejših (≥ 65 let) in zelo starih (30 % ≥ 75 let) bolnikih aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, ki so se zdravili samo z aliskirenom, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede aktivnosti renina v plazmi.

V 36-tedenski študiji pri 820 bolnikih z ishemično disfunkcijo levega prekata niso ugotovili sprememb prelatnega remodeliranja (ocenjenega s končnim sistoličnim volumnom v levem prekatu) z aliskirenom v primerjavi s placebom, dodanima osnovnemu zdravljenju.

Kombinirani deleži kardiovaskularnih smrti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovnih srčnih infarktov, možganskih kapi in reanimiranih primerov nenadne smrti so bili v skupini z aliskirenom podobni kot v skupini s placebom. Vendar je bil med bolniki, ki so prejeli aliskiren, delež hiperkaliemije, hipotenzije in motenega delovanja ledvic značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s proteinurijo in/ali s $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali antagonist angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Končni rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,097 v prid placeba (s 95,4-odstotnim intervalom zaupanja 0,987, 1,218 in z dvosmerno vrednostjo $p=0,0787$). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost neželenih dogodkov (38,2 % v primerjavi s 30,3 %). Do povečane pogostnosti je prišlo zlasti pri ledvični disfunkciji (14,5 % v primerjavi z 12,4 %), hiperkaliemiji (39,1 % v primerjavi z 29,0 %), dogodkih v povezavi s hipotenzijo (19,9 % v primerjavi s 16,3 %) in pri izidih domnevne možganske kapi (3,4 % v primerjavi z 2,7 %). Pojavnost možganske kapi je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Aliskiren v odmerku 150 mg (z zvišanjem odmerka na 300 mg pri dobrem prenašanju zdravila) kot dodatek običajnemu zdravljenju so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim randomiziranim preskušanju pri 1.639 bolnikih, ki so imeli zmanjšan iztisni delež in so jih hospitalizirali zaradi epizode akutnega srčnega popuščanja (funkcijskih razredov III–IV po klasifikaciji NYHA), ob izhodišču pa so bili hemodinamsko stabilni. Primarni cilj opazovanja je bila kardiovaskularna smrt ali ponovna hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja v roku 6 mesecev; sekundarne cilje opazovanja pa so ocenjevali v obdobju 12 mesecev.

Rezultati študije niso pokazali nobene koristi dodajanja aliskirena standardnemu zdravljenju akutnega srčnega popuščanja, hkrati pa so pokazali povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Rezultati študije kažejo le statistično neznačilen vpliv aliskirena z razmerjem ogroženosti (hazard ratio) 0,92 (95-odstotni interval zaupanja: 0,76–1,12; $p=0,41$ za aliskiren v primerjavi s placebom). Vplivi zdravljenja na celokupno umrljivost v 12 mesecih se po poročilih razlikujejo glede na status sladkorne bolezni. V podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo je bilo razmerje ogroženosti 1,64 v korist placeba (95-odstotni interval zaupanja: 1,15–2,33), medtem ko je bilo razmerje ogroženosti v podskupini bolnikov brez sladkorne bolezni 0,69 v korist aliskirena (95-odstotni interval zaupanja: 0,50–0,94); vrednost p za interakcije = 0,0003. V skupini z aliskirenom so v primerjavi s tistimi s placebom opazali povečano pogostnost hiperkaliemije (20,9 % v primerjavi s 17,5 %), okvare/odpovedi ledvic (16,6 % v primerjavi z 12,1 %) in hipotenzije (17,1 % v primerjavi z 12,6 %), navedeno povečanje pogostnosti pa je bilo večje pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Vplivi aliskirena na umrljivost in kardiovaskularno obolevnost trenutno niso znani.

Zaenkrat ni na voljo dolgoročnih podatkov o uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazili učinka na QT interval.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Rasilamlo zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čemer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta.

Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in efektivni ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dP/dt in končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinoatrialnega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je klinično ugodno vplival na bolnike s kronično stabilno angino pectoris, z vazospastično angino pectoris in z angiografsko potrjeno koronarno boleznijo.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl oziroma <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost $p=0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo $p<0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02; $p=0,20$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rasilamlo za vse podskupine pediatrične populacije pri esencialni hipertenziji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. obroki z majhno vsebnostjo maščob pri hipertenzivnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšajo C_{max} za 76 % in AUC_{0-tau} za 67 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Prenašalci

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Biotransformacija in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči približno 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji z aliskirenom pri zdravljenju 39 pediatričnih bolnikov, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, prejeli pa so dnevne odmerke aliskirena 2 mg/kg oziroma 6 mg/kg v obliki zrn (3,125 mg/tableto), so bili farmakokinetični parametri podobni kot pri odraslih. Rezultati te študije so pokazali, da starost, telesna masa in spol nimajo pomembnega vpliva na obseg sistemske izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavje 4.2).

Rezultati *in vitro* študije prenašalca MDR1 v človeških tkivih kažejo, da je vzorec dozorevanja prenašalcev MDR1 (P-gp) odvisen od starosti in vrste tkiva. Opažali so veliko interindividualno variabilnost izražanja mRNA (do 600-kratno). Izražanje mRNA prenašalca MDR1 je bilo statistično značilno manjše v vzorcih plodov, novorojenčkov in malčkov v starosti do 23 mesecev.

Ni mogoče določiti, pri kateri starosti je prenašalni sistem zrel. Pri otrocih z nezrelim sistemom MDR1 (P-gp) lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte odstavek pod naslovom "Prenašalci" zgoraj in poglavja 4.2, 4.4 in 5.3).

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija in izločanje

Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno v 90 %) presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % matične spojine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna s terminalnim razpolovnim časom eliminacije približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe.

Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina v okviru odmerjanja med 5 mg in 10 mg je linearna.

Aliskiren/amlodipin

Po peroralni uporabi zdravila Rasilamlo doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v plazmi v 3 urah, amlodipin pa v 8 urah. Pri odmerjanju zdravila Rasilamlo na tešče sta hitrost in obseg absorpcije aliskirena in amlodipina enaki kot pri odmerjanju posameznih monoterapij. Bioekvivalenčne študije z zaužitjem lahkega obroka za zdravilo Rasilamlo niso opravili.

Rezultati študije vpliva sočasnega uživanja hrane, v kateri so bolniki zaužili standarden obrok z veliko vsebnostjo maščob sočasno s tableto s pripravljeno kombinacijo v odmerku 300 mg/10 mg, so pokazali, da je uživanje hrane zmanjšalo tako hitrost kot obseg absorpcije aliskirena iz tablete s pripravljeno kombinacijo, in sicer v približno enakem obsegu kot pri monoterapiji z aliskirenom. Uživanje hrane sočasno s tableto z že pripravljeno kombinacijo pa ni vplivalo na farmakokinetiko amlodipina, kar se ujema z odmerjanjem amlodipina v samostojni formulaciji.

Posebne skupine bolnikov

Aliskiren

Aliskiren predstavlja učinkovito antihipertenzivno zdravljenje za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

AUC je pri starejših (>65 let) 50 % večja kot pri mladih osebah. Spol, telesna masa in etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena.

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in C_{max} aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja aliskirena (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) uporaba aliskirena ni priporočena.

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti C_{max} je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni razpored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do hudo okvaro jeter začetnega odmerka aliskirena ni treba prilagajati.

Amlodipin

Čas do najvišje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih je očistek amlodipina praviloma zmanjšan, zato je AUC pri njih povečana, razpolovni čas izločanja pa podaljšan. Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem sta povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja v skladu s pričakovanji za starostno skupino bolnikov v tej študiji (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično populacijsko študijo so izvedli pri 74 hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov je bilo starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov starih od 13 do 17 let), ki so prejeli med 1.25 in 20 mg amlodipina enkrat oziroma dvakrat dnevno. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je bil tipičen peroralni očistek (CL/F) 22,5 oziroma 27,4 l/uro pri fantih in 16,4 oziroma 21,3 l/uro pri puncih. Pri izpostavljenosti je bila opažena velika variabilnost med posamezniki. Podatki o uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno.

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je povečanje AUC za približno 40-60 %, zato je pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aliskiren

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših, pri čemer karcinogenega potenciala niso zasledili. Pri podganah je pri odmerku 1.500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča draženje, so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*. Pri tem so izvajali tako *in vitro* teste z bakterijskimi in sesalskimi celicami, kot tudi ocenjevanje podgan *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

Farmakološke študije varnosti niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

Študije na mladičih živali

Študijo toksičnosti ponovljenih odmerkov so izvedli na 8 dni starih podganjih mladičih, ki so jim 4 tedne dajali aliskiren v odmerkih 30, 100 ali 300 mg/kg/dan. Pri odmerjanju 100 oziroma 300 mg/kg/dan (kar je 2,3 oziroma 6,8-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh (angl. *maximum recommended human dose*, MRHD) po prilagoditvi na telesno površino (mg/m²) in ob predpostavki, da ima odrasel bolnik telesno maso 60 kg) so opazali visoko akutno smrtnost (v nekaj urah) in veliko pojavnost hudih bolezni, pri čemer niso ugotovili, kaj je bil vzrok smrti, in niso opazali prodromskih znakov ali simptomov. Razmerje med letalnim odmerkom 100 mg/kg/dan in odmerkom brez pomembnih neželenih učinkov (angl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 30 mg/kg/dan je presenetljivo majhno.

Drugo študijo toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so izvedli na 14 dni starih podganjih mladičih, ki so jim 8 tednov dajali aliskiren v odmerkih 30, 100 ali 300 mg/kg/dan. Pri odmerjanju 300 mg/kg/dan (kar je 8,5-kratnik vrednosti MHRD po prilagoditvi na telesno površino (mg/m²) in ob predpostavki, da ima odrasel bolnik telesno maso 60 kg) so opazali zapoznelo smrtnost, pri čemer niso ugotovili, kaj je bil vzrok smrti.

Pri preživelih podganjih mladičih niso opazali nobenega vpliva na vedenje in sposobnost razmnoževanja.

Izpostavljenost aliskirenu v plazmi (AUC) je bila pri odmerjanju 100 mg/kg/dan pri 8 dni starih podganah skoraj 4-krat večja kot pri 14 dni starih podganah. Pri 14 dni starih podganah pa je bila izpostavljenost aliskirenu v plazmi od 85 do 387-krat večja kot pri 64 dni starih odraslih podganah.

Študijo z enkratnim odmerkom so izvedli na podganjih mladičih, ki so bili stari 14, 21, 24, 28, 31 oziroma 36 dni. Pri njih niso opazali smrtnosti ali pomembnega toksičnega delovanja zdravila. Izpostavljenost aliskirenu v plazmi je bila pri 14 dni starih podganah približno 100-krat večja kot pri odraslih podganah, pri 21 dni starih podganah pa je bila 3-krat večja.

Opravili so tudi mehanistično študijo za oceno odnosa med starostjo, izpostavljenostjo aliskirenu in zrelostjo izražanja prenašalcev MDR1 in OATP2. Rezultati študije kažejo, da razvojne spremembe izpostavljenosti aliskirenu korelirajo z ontogenetskim dozorevanjem prenašalcev v jejunumu, jetrih, ledvicah in možganih.

Farmakokinetiko aliskirena so vrednotili pri podganah, ki so bile stare od 8 do 28 dni in so jim aliskiren dajali intravensko v odmerku 3 mg/kg. Očistek aliskirena se je s starostjo živali povečeval. Pri 8 dni starih in 14 dni starih podganah je bil očistek približno enak, a je znašal samo približno 23 % očistka pri 21 dni starih podganah in 16 % očistka pri 28 dni starih podganah.

Rezultati teh študij kažejo, da močno povečano izpostavljenost aliskirenu (ki je pri 8 dni starih podganah >400-krat višja kot pri odraslih) in veliko akutno toksičnost pri podganjih mladičih povzroča nezrelost prenašalcev MDR1, kar lahko pomeni, da pri pediatričnih bolnikih z nezrelimi prenašalci MDR1 lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Amlodipin

Podatki o varnosti uporabe amlodipina so ustrezno potrjeni tako v kliničnih kot predkliničnih študijah.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Zdravilo Rasilamlo

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da podgane dobro prenašajo kombinacijo aliskirena in amlodipina. Ugotovitve iz 2-tedenske in 13-tedenske študije peroralnega toksičnega delovanja so se ujemale s tistimi pri uporabi posameznih učinkovin. Novih vrst toksičnega delovanja ali povečanega obsega toksičnega delovanja v primerjavi z uporabo posameznih učinkovin niso opazali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/PCTFE - Alu pretisni omoti:
18 mesecev

PA/Alu/PVC - Alu pretisni omoti:
18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28, 56 ali 98 tablet.
Skupna pakiranja vsebujejo 280 tablet (20 pakiranj po 14 tablet).

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 30 ali 90 tablet.
Pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 56x1 tableto.
Skupna pakiranja z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 98x1 tableto (2 pakiranj po 49x1 tableto).

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28 ali 56 tablet.
Skupna pakiranja vsebujejo 98 tablet (2 pakiranj po 49 tablet) ali 280 tablet (20 pakiranj po 14 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/686/029-042

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14 April 2011

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 10 mg amlodipina (v obliki besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rjavo rumena konveksna ovalna tableta z zaobljenim robom, z oznako "T12" vtisnjeno na eni strani in oznako "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rasilamlo je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren ali samo amlodipin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rasilamlo je ena tableta na dan.

Antihipertenzivno delovanje je opazno v 1 tednu, večji del učinka pa se razvije po približno 4 tednih. Če po 4 do 6 tednih zdravljenja krvni tlak še vedno ni urejen, je mogoče odmerek zvišati na največ 300 mg aliskirena/10 mg amlodipina. Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku in njegovemu kliničnemu odzivu.

Zdravilo Rasilamlo je mogoče jemati v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, razen v kombinaciji z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev II pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Odmerjanje pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z uporabo monoterapije z aliskirenom oziroma z amlodipinom

Zdravilo Rasilamlo 300 mg/10 mg je lahko primerno za bolnike, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo z uporabo aliskirena v odmerku 300 mg oziroma amlodipina v odmerku 10 mg ali z zdravilom Rasilamlo 150 mg/10 mg ali z zdravilom Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Bolniki, pri katerih pri uporabi posameznih učinkovin zdravila pride do neželenih učinkov, zaradi katerih je treba znižati odmerek, lahko preidejo na uporabo zdravila Rasilamlo, ki vsebuje nižji odmerek te učinkovine, pri tem pa dosežejo podobno znižanje krvnega tlaka.

Pred prehodom na že pripravljeno kombinacijo zdravila je lahko priporočeno ločeno titriranje odmerkov vsake od posameznih učinkovin. Kadar je to klinično primerno in v skladu z zgoraj omenjenimi priporočili za odmerjanje, velja razmisliti tudi o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (z GFR 89-60 ml/min/1,73 m² oziroma 59-30 ml/min/1,73 m²) začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR <30 ml/min/1,73 m²) uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotavljali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso proučevali farmakokinetike amlodipina, zato je pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

Starejši ljudje (stari več kot 65 let)

Izkušeni pri uporabi zdravila Rasilamlo, zlasti pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo, zato je pri teh bolnikih potrebna posebna previdnost. Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri starejših bolnikih je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rasilamlo pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Uporaba zdravila Rasilamlo je kontraindicirana pri otrocih pred dopolnjenim 2. letom starosti, medtem ko pri otrocih po dopolnjenem 2. letu in pred dopolnjenim 6. letom starosti zdravila ne bi smeli uporabljati zaradi pomislekov glede varnosti v povezavi z možnostjo prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavja 4.3, 4.4, 5.2 in 5.3).

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele z malo vode. Zdravilo Rasilamlo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Sočasni uporabi s sadnim sokom oziroma z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje), se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali druge derivate dihidropiridina.
- Anamneza angioedema zaradi aliskirena.
- Dedni ali idiopatski angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6)
- Kontraindicirana je sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom oziroma z itrakonazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in z drugimi močnimi zaviralci P-gp (na primer s kinidinom) (glejte poglavje 4.5).
- Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba zdravila Rasilamlo in zaviralcev ACE ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev II (glejte poglavja 4.5 in 5.1).
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Obstrukcija iztočnega kanala levega prekata (npr. huda aortna stenoza).
- Hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.
- Otroci pred dopolnjenim 2. letom starosti (glejte poglavji 4.2 in 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Rasilamlo prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovzetnih osebah so bile opisane hipotenzija, sinkopa, možganska kap, hiperkaliemija in zmanjšanje delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti v kombinaciji z zdravili, ki vplivajo na ta sistem (glejte poglavje 5.1). Dvojna blokada sistema RAAS s kombinacijo aliskirena in zaviralcev ACE ali antagonistev receptorjev angiotenzina II zato ni priporočljiva. Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Pri uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni na voljo nobenih podatkov glede kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti (glejte poglavje 5.1).

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje in se zdravijo s furosemidom ali torasemidom (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za simptomatsko hipotenzijo

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Rasilamlo lahko pride do simptomatske hipotenzije v naslednjih primerih:

- pri bolnikih z izrazito hipovolemijo ali pri bolnikih s primanjkljajem natrija (na primer pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov) ali
- pri kombinirani uporabi aliskirena in drugih zdravil, ki delujejo na RAAS.

Hipovolemijo ali pomanjkanje natrija je treba odpraviti pred dajanjem zdravila Rasilamlo ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom. V kratkoročnih kontroliranih študijah je pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hiperstenzijo in so jemali zdravilo Rasilamlo, le malokrat prišlo do hipotenzije (pri 0,2 %).

Okvara ledvic

V kliničnih študijah aliskirena niso raziskovali pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatinin v serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,70 \text{ mg/dl}$ pri ženskah in $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oziroma $2,00 \text{ mg/dl}$ pri moških in/ali ocenjeno GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je potreba previdnost pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom so opazili zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Pri uporabi zdravila Rasilamlo pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Rasilamlo ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Anafilaktične reakcije in angioedem

V obdobju trženja zdravila so opazili anafilaktične reakcije v času zdravljenja z aliskirenom (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z antagonisti angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k preobčutljivosti.

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do anafilaktične reakcije ali angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Rasilamlo takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljani. Bolnikom je treba naročiti, da zdravnika takoj obvestijo o kakršnihkoli znakih, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če opazajo težave pri dihanju ali požiranju, otekanje v obraz, okončine, oči, ustnice ali jezik. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Pediatrična populacija

Aliskiren je substrat *P-glikoproteina* (P-gp) in pri otrocih z nezrelim prenašalnim sistemom P-gp lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu. Ker ni mogoče določiti, pri kateri starosti je prenašalni sistem zrel (glejte poglavji 5.2 in 5.3), je uporaba zdravila Rasilamlo kontraindicirana pri otrocih pred dopolnjenim 2. letom starosti, poleg tega pa zdravila ne bi smeli uporabljati tudi pri otrocih po dopolnjenem 2. letu in pred dopolnjenim 6. letom starosti.

Omejeni podatki o varnosti so na voljo iz farmakokinetične študije, v kateri so z aliskirenom zdravili 39 otrok s hipertenzijo po dopolnjenem 6. letu in pred dopolnjenim 18. letom starosti (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o interakcijah zdravila Rasilamlo

Študij medsebojnega delovanja zdravila Rasilamlo z drugimi zdravili niso opravili, zato so v tem poglavju navedeni podatki o znanih interakcijah drugih zdravil z vsako od posameznih učinkovin.

Pri zdravih prostovoljcih sočasna uporaba aliskirena in amlodipina ne povzroča bistvenih sprememb farmakodinamske izpostavljenosti (AUC) posameznih učinkovin in njunih najvišjih koncentracij (C_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Kontraindicirana zdravila (glejte poglavje 4.3)

- Močni zaviralci P-gp

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat, AUC pa približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri večjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5-krat in zviša njegovo C_{max} za 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki se jih ne priporoča (glejte poglavje 4.2)

- Sadni sok in napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke

Uživanje sadnega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba grenivkinega soka z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Sočasna uporaba pomarančnega soka z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 62 %, sočasna uporaba jabolčnega soka pa za 63 %. Do navedenega zmanjšanja AUC verjetno pride zato, ker sestavine sadnega soka v gastrointestinalnem traktu zavirajo privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca za organske anione. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se sadnega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasilamlo. Vpliva napitkov, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje), na absorpcijo aliskirena niso proučevali, vendar sadni, zelenjavni in mnogi drugi rastlinski pripravki v veliki meri vsebujejo sestavine, ki bi lahko zavirale privzem aliskirena s pomočjo polipeptidnega prenašalca organskih anionov. Iz tega razloga se napitkov, ki vsebujejo rastlinske izvlečke, vključno z zeliščnimi čaji, ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasilamlo.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s aliskirenom, antagonistev receptorjev angiotenzina II in zaviralcev ACE

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, možganske kapi, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, pri katerih je potrebna previdnost pri sočasni uporabi

- Interakcije povezane s P-gp

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem (glejte poglavje 5.2). V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. D rugi induktorji P-gp (šentjanževka) bi lahko zmanjšali biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

- Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) z aliskirenom (300 mg) je povzročila zvečanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (klaritromicinom, telitromicinom, eritromicinom, amiodaronom).

- Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost.

- Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Sočasna uporaba aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

- *Furosemid in torasemid*

Sočasna peroralna uporaba aliskirena in furosemida ni vplivala na farmakokinetiko aliskirena, je pa zmanjšala izpostavljenost furosemidu za 20-30 % (vpliva aliskirena na intramuskularno ali intravensko aplicirani furosemid niso raziskali). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba več odmerkov furosemida (60 mg/dan) sočasno z aliskirenom (300 mg/dan) v prvih 4 urah zmanjšala izločanje natrija z urinom za 31 %, celoten volumen urina pa za 24 % v primerjavi z uporabo samo furosemida. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli furosemid in aliskiren v odmerku 300 mg, je bila povprečna telesna masa (84,6 kg) večja kot pri bolnikih, ki so prejeli samo furosemid (83,4 kg). Pri uporabi aliskirena v odmerku 150 mg/dan so opazili manjše spremembe farmakokinetike in učinkovitosti furosemida.

Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da so po sočasnem odmerjanju z aliskirenom uporabljali višje odmerke torasemida. Znano je, da izločanje torasemida skozi ledvice posredujejo prenašalci organskih anionov (angl. organic anion transporters, OAT). Aliskiren se le v majhni meri izloča skozi ledvice in po peroralnem odmerjanju je mogoče v urinu presteči samo 0,6 % odmerka aliskirena (glejte poglavje 5.2). Ker pa so dokazali, da je aliskiren substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1A2 (OATP1A2) (glejte možnost medsebojnega delovanja z zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov), obstaja možnost, da aliskiren z oviranjem procesa absorpcije znižuje izpostavljenost torasemidu v plazmi.

Zato je pri bolnikih, ki prejema tako aliskiren kot peroralni furosemid ali torasemid, pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom ali, s torasemidom z aliskirenom priporočljivo spremljanje učinkov furosemida oziroma torasemida, da ne bi prišlo do sprememb volumna zunajceličnih tekočin in možnosti volumske preobremenitve (glejte poglavje 4.4).

- *Varfarin*

Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

- *Medsebojno delovanje s hrano*

Pokazalo se je, da obroki (z veliko ali z majhno vsebnostjo maščob) bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena (glejte poglavje 4.2). Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da bi imelo uživanje raznih vrst hrane in/ali pijače pri tem aditiven učinek, vendar možnosti zmanjšane biološke uporabnosti aliskirena zaradi navedenega aditivnega učinka niso proučevali in je zato ni mogoče izključiti. Sočasni uporabi aliskirena s sadnim sokom oziroma z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke, kar vključuje tudi zeliščne čaje, se je treba izogibati.

Zdravila brez interakcij z zdravilom Rasilamlo

- Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.
- Ob sočasni uporabi aliskirena z metforminom ($\downarrow$ 28 %), amlodipinom ($\uparrow$ 29 %) ali s cimetidinom ($\uparrow$ 19 %) sta se $C_{\max}$ ali AUC aliskirena spremenila za 20 % do 30 %. Pri sočasni uporabi z atorvastatinom sta se AUC in $C_{\max}$ aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba aliskirena ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih zdravil.
- Aliskiren lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina in verapamila.

- *Medsebojno delovanje s CYP450*

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi s citokromoma P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte zgoraj in spodaj Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom).

- *Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp*

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %. Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti aliskirena. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena.

- *Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov*

Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato obstaja pri sočasni uporabi možnost medsebojnega delovanja med zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje s sadnim sokom).

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z amlodipinom

Vpliv drugih zdravil na amlodipin

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

- *Induktorji CYP3A4*

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, Hypericum perforatum) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

- *Grenivkin sok*

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vpliv amlodipina na druga zdravila

- Zniževanje krvnega tlaka, ki ga povzroča amlodipin, se sešteva z zniževanjem krvnega tlaka, ki ga povzročajo druga antihipertenzivna zdravila.

- Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejema amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Brez interakcij

- V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina in ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravstveni delavci, ki predpisujejo zdravilo Rasilamlo, morajo ženskam v rodni dobi razložiti možna tveganja uporabe zdravila med nosečnostjo. Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno drugo antihipertenzivno zdravljenje, saj ženske, ki nameravajo zanositi, ne smejo uporabljati zdravila Rasilamlo.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, tudi aliskirena ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindiciran pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo pri človeku niso dokazali. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso opazili toksičnega delovanja razen zakasnitve in podaljšanja poroda pri odmerkih, ki so bili 50-krat višji od najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah je uporaba priporočena samo v primeru, da ni na voljo nobene varnejše možnosti, bolezen sama pa pomeni večje tveganje tako za mater kot za plod.

Ženske zdravila Rasilamlo ne smejo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindicirano pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Rasilamlo ugotovi, da je noseča, mora zdravljenje v skladu s tem čimprej prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren in/ali amlodipin izločata v materino mleko. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Ker je na voljo le malo oziroma ni dovolj podatkov o izločanju aliskirena in amlodipina v materino oziroma živalsko mleko, ni mogoče izključiti tveganja za novorojenčka/dojenega otroka. Iz tega razloga uporaba zdravila Rasilamlo ni priporočena za ženske, ki dojijo.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Rasilamlo, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Rasilamlo na plodnost ni.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo ni vplivalo na plodnost podgan pri uporabi odmerkov aliskirena do 250 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri vožnji in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da lahko med jemanjem zdravila Rasilamlo občasno pride do omotičnosti in zaspanosti.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če so bolniki v času jemanja amlodipina omotični, utrujeni, imajo glavobol ali občutek slabosti, lahko to poslabša njihovo sposobnost odzivanja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Spodaj opisane varnostne lastnosti zdravila Rasilamlo temeljijo na kliničnih študijah, ki so jih opravili z zdravilom Rasilamlo, in na znanih varnostnih lastnostih posameznih učinkovin zdravila - aliskirena in amlodipina. Podatkov o varnosti uporabe zdravila Rasilamlo pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo.

Najbolj pogosta neželena učinka zdravila Rasilamlo sta hipotenzija in periferni edemi. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Rasilamlo (aliskiren in amlodipin) in so navedeni v tabelarnem pregledu neželenih učinkov, se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Rasilamlo.

Tabelarni pregled neželenih učinkov:

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi zdravila Rasilamlo ali pri uporabi katere od obeh zdravilnih učinkovin v monoterapiji. Za neželene učinke, ki so jih opazili pri več kot eni zdravilni učinkovini že pripravljene kombinacije zdravila je v spodnji preglednici navedena najvišja pogostnost.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo redki	levkopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Bolezni imunskega sistema	
redki	anafilaktične reakcije ^a , preobčutljivostne reakcije ^a
zelo redki	alergijske reakcije ^{am}
Presnovne in prehranske motnje	
zelo redki	hiperglikemija ^{am}
Psihiatrične motnje	
občasni	nespečnost ^{am} , spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo) ^{am} , depresija ^{am}
redki	zmedenost ^{am}
Bolezni živčevja	
pogosti	zaspanost ^{am} , glavobol (zlasti na začetku zdravljenja) ^{am}
občasni	tremor ^{am} , disgevizija ^{am} , sinkopa ^{am} , hipestezija ^{am} , parestezija ^{am}
zelo redki	hipertonija ^{am} , periferna nevropatija ^{am}
Očesne bolezni	
občasni	motnje vida (vključno z dvojnim vidom) ^{am}
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	tinitus ^{am}
pogostnost neznana	vertoglavica ^a

Srčne bolezni	
pogosti	omotičnost ^{a,am} , palpitacije ^{a,am} , periferni edemi ^{c,a,am*}
zelo redki	miokardni infarkt ^{am} , aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo) ^{am}
Žilne bolezni	
pogosti	vročinski oblivi ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
zelo redki	vaskulitis ^{am}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja ^{a,am} , rinitis ^{am} , kašelj ^{a,am}
Bolezni prebavil	
pogosti	diareja ^a , bolečine v trebuhu ^{am} , navzea ^{a,am}
občasni	bruhanje ^{a,am} , dispepsija ^{am} , spremenjeno odvajanje blata (vključno z diarejo in obstipacijo) ^{am} , suha usta ^{am}
zelo redki	pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplazija dlesni ^{am}
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki	hepatitis ^{a,am} , ikterus ^{a,am} , zvišane vrednosti jetrnih encimov (večinoma v povezavi z zastojem žolča) ^{am}
pogostnost neznana	bolezni jeter ^{a,**} , odpoved jeter ^{a,***}
Bolezni kože in podkožja	
občasni	hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions-SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom ^a , toksično epidermalno nekrolizo (angl. toxic epidermal necrolysis-TEN) ^a , reakcije ustne sluznice ^a , izpuščaj ^{a,am} , srbenje ^{a,am} , urtikarija ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , razbarvanje kože ^{am} , čezmerno znojenje ^{am} , eksantem ^{am}
redki	angioedem ^a , eritem ^a
zelo redki	multiformni eritem ^{am} , eksfoliativni dermatitis ^{am} , Stevens-Johnsonov sindrom ^{am} , Quinckejev edem ^{am} , fotosenzitivnost ^{am}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	bolečine v sklepih ^{a,am} , otekanje gležnjev ^{am}
občasni	bolečine v mišicah ^{am} , mišični krči ^{am} , bolečine v hrbtu ^{am}
Bolezni sečil	
občasni	akutna ledvična odpoved ^a , okvara ledvic ^a , motnje uriniranja ^{am} , nikturija ^{am} , povečana pogostnost uriniranja ^{am}
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	impotenca ^{am} , ginekomastija ^{am}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost ^{am}
občasni	bolečina v prsnem košu ^{am} , astenija ^{am} , bolečine ^{am} , splošno slabo počutje ^{am}

Preiskave	
pogosti	hiperkaliemija ^a
občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov ^a , povečanje telesne mase ^{am} , zmanjšanje telesne mase ^{am}
redki	znižana vrednost hemoglobina ^a , znižana vrednost hematokrita ^a , zvišana vrednost kreatinina v krvi ^a
pogostnost neznana	hiponatriemija ^a

^c neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi zdravila Rasilamlo

^a neželeni učinki, ki so jih opazili pri monoterapiji z aliskirenom

^{am} neželeni učinki, ki so jih opazili pri monoterapiji z amlodipinom

* Periferni edemi so znan, od odmerka odvisen neželeni učinek amlodipina. O njih so poročali tudi med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom. Neželeni učinek zdravila Rasilamlo, o katerem so v kliničnih študijah najbolj pogosto poročali, so periferni edemi, do katerih je prihajalo z enako ali manjšo pogostnostjo kot pri uporabi ustreznih odmerkov amlodipina, a bolj pogosto, kot pri uporabi ustreznih odmerkov aliskirena.

**posamezni primeri bolezni jeter s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi znaki izrazitejše jetrne disfunkcije

***vključno z enim primerom "fulminantne odpovedi jeter", o katerem so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila in pri katerem vzročne povezanosti z aliskirenom ni mogoče izključiti

Drugi podatki o posameznih učinkovinah

Pri uporabi zdravila Rasilamlo lahko pride do neželenih učinkov, o katerih so poročali pri ločeni uporabi posameznih učinkovin zdravila, čeprav teh neželenih učinkov niso opazili v kliničnih študijah.

Aliskiren

Opis izbranih neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostnostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki nakazujejo angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika), so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. Med temi bolniki jih je veliko imelo v anamnezi angioedem oziroma simptome, ki nakazujejo angioedem, do česar je v nekaterih primerih prišlo po uporabi drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim tudi po uporabi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistev angiotenzinskih receptorjev).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z antagonisti angiotenzinskih receptorjev.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaji, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgiya pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično okvaro in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

Preiskave

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila uporaba aliskirena občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki aliskiren ni klinično pomembno vplival na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumnskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, kot so zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu.

Pediatrična populacija

Na podlagi omejenega obsega podatkov o varnosti iz farmakokinetične študije zdravljenja z aliskirenom pri 39 otrocih, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, je mogoče pri otrocih pričakovati enake pogostnosti, vrste in izraženosti neželenih učinkov, kot so jih opažali pri odraslih s hipertenzijo. Tako kot pri uporabi drugih učinkovin, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je pri zdravljenju otrok z aliskirenom glavobol pogost neželeni dogodek.

Amlodipin

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Rasilamlo ni. Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja zdravila Rasilamlo bi bila glede na antihipertenziven učinek aliskirena in amlodipina lahko hipotenzija.

Pri aliskirenu bi bila najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Po podatkih, ki so na voljo, bi izrazito visok odmerek amlodipina lahko povzročil čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri prevelikem odmerjanju amlodipina so poročali o izraziti in verjetno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka tudi do šoka s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Če pri prevelikem odmerjanju zdravila Rasilamlo pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Če zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina pride do klinično pomembne hipotenzije, je treba uvesti kardiovaskularne podporne ukrepe, kar vključuje pogosto pregledovanje delovanja srca in dihanja, namestitev bolnika v položaj z dvignjenimi okončinami in pozorno spremljanje volumna tekočine v krvnem obtoku ter količine izločenega urina.

Za vzpostavljanje žilnega tonusa in krvnega tlaka je lahko koristna uporaba vazokonstriktorja, razen če ta ni kontraindicirana. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja do dve uri po zaužitju amlodipina 10 mg zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Ker se amlodipin v veliki meri veže na proteine v plazmi, ni verjetno, da bi lahko bolniku pomagali z dializo.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (<2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci renina, oznaka ATC: C09XA53

Zdravilo Rasilamlo vsebuje dve antihipertenzivni učinkovini s komplementarnima mehanizmoma delovanja za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, amlodipin pa sodi v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Zdravilo Rasilamlo

Izbira kombinacije zdravljenja z aliskirenom in amlodipinom izhaja iz delovanja teh dveh učinkovin na različna, a komplementarna sistema, ki uravnavata krvni tlak. Zaviralci kalcijevih kanalčkov delujejo tako, da preprečujejo vstop kalcijevih ionov v gladke mišice žilne stene in s tem preprečujejo kontrakcijo gladkih mišičnih celic in vazokonstrikcijo. Zaviralci renina zavirajo encimsko aktivnost renina in s tem preprečujejo nastajanje angiotenzina II, ki je glavna efektorska molekula sistema renin-angiotenzin-aldosteron (sistema RAAS). Angiotenzin II sicer povzroča vazokonstrikcijo in reabsorpcijo natrija in vode. Torej amlodipin neposredno zavira vazokonstrikcijo in znižuje žilni upor, medtem ko aliskiren z uravnavanjem nastajanja angiotenzina II tudi lahko zmanjšuje vazokonstrikcijo, hkrati pa vpliva na ravnovesje vode in natrija tako, da njuna vsebnost v telesu ustreza normotenzivnim pogojem. Kombinacija delovanja aliskirena in amlodipina na oba omenjena dejavnika za uravnavanje centralnega krvnega tlaka (na vazokonstrikcijo in na hipertenzivne učinke preko sistema RAAS) omogoča bolj učinkovito antihipertenzivno delovanje kot vsaka od zdravilnih učinkovin samostojno.

Zdravilo Rasilamlo so proučevali v številnih aktivno in s placebom kontroliranih študijah ter v dolgoročnih študijah, v katere so skupno vključili 5.570 hipertenzivnih bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo (z diastoličnim krvnim tlakom med 90 mmHg in 109 mmHg).

Pri hipertenzivnih bolnikih, katerih krvni tlak ni bil ustrezno urejen z monoterapijo s posameznima učinkovinama, je enkrat dnevno odmerjanje zdravila Rasilamlo povzročilo od odmerka odvisno klinično pomembno znižanje tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka.

Pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen pri uporabi samo aliskirena ali samo amlodipina, zdravilo Rasilamlo po enem tednu zdravljenja bolj zniža krvni tlak kot vsaka od učinkovin samostojno, večji del učinka pa se razvije po štirih tednih zdravljenja.

V študiji z 820 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z aliskirenom v odmerku 300 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina 300 mg/10 mg povzročila povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 18,0/13,1 mmHg, kar je bilo statistično značilno več kot pri monoterapiji z aliskirenom v odmerku 300 mg. Tudi kombinacija v odmerku 300 mg/5 mg je statistično značilno bolj znižala krvni tlak kot monoterapija z aliskirenom v odmerku 300 mg. Pri podskupini 584 bolnikov je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 300/5 mg in 300/10 mg povzročila dodatno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 7,9/4,8 mmHg oziroma za 11,7/7,7 mmHg v primerjavi z aliskirenom 300 mg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno s spremembo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

V študiji z 847 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z amlodipinom v odmerku 10 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 150 mg/10 mg in 300 mg/10 mg povzročila povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 11,0/9,0 mmHg oziroma za 14,4/11,0 mmHg, kar je bilo statistično značilno več kot pri monoterapiji z amlodipinom v odmerku 10 mg. Pri podskupini 549 bolnikov je kombinacija aliskirena/amlodipina jakosti 300/5 mg in 300/10 mg povzročila dodatno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 4,0/2,2 mmHg oziroma za 7,6/4,7 mmHg v primerjavi z amlodipinom 10 mg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno s spremembo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

V študiji s 545 randomiziranimi bolniki, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje z amlodipinom v odmerku 5 mg, je kombinacija aliskirena/amlodipina 150 mg/5 mg povzročila večje znižanje krvnega tlaka v primerjavi s tistim pri bolnikih, ki so še naprej prejeli amlodipin v odmerku 5 mg.

V 8-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, vzporedni študiji s faktorsko analizo pri 1.688 randomiziranih bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo je zdravilo Rasilamlo v odmerkih od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg povzročilo od odmerka odvisno klinično pomembno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka v obsegu 20,6/14,0 mmHg oziroma 23,9/16,5 mmHg v primerjavi z znižanjem za 15,4/10,2 mmHg pri uporabi aliskirena 300 mg, za 21,0/13,8 mmHg pri uporabi amlodipina 10 mg in za 6,8/5,4 mmHg pri uporabi placeba v populaciji bolnikov s povprečno izhodiščno vrednostjo krvnega tlaka 157,3/99,7 mmHg. Razlike so bile za vse odmerke statistično značilne v primerjavi s placebom in z aliskirenom. Znižanje krvnega tlaka pri uporabi kombinacije se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja. Pri podskupini 1.069 bolnikov je zdravilo Rasilamlo povzročilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, kar je bilo opredeljeno z vrednostjo sistoličnega krvnega tlaka ≥ 10 mmHg tako ob izhodišču kot pri meritvah za vrednotenje krvnega tlaka v študiji).

Varnost zdravila Rasilamlo so ocenjevali v študijah, ki so trajale do eno leto.

Zaenkrat ni znano, kako zdravilo Rasilamlo vpliva na umrljivost iz kateregakoli vzroka, na kardiovaskularno umrljivost, na kardiovaskularno obolevnost in morebitno škodljivo delovanje na tarčne organe.

V okviru že zaključenih kliničnih študij je zdravilo Rasilamlo prejelo več kot 2.800 bolnikov, med njimi 372 bolnikov eno leto ali več. Pri zdravljenju z zdravilom Rasilamlo v odmerkih do 300 mg/10 mg je do vseh neželenih učinkov skupaj prišlo s približno enako pogostnostjo kot pri uporabi posameznih učinkovin. Ni kazalo, da bi bila pogostnost neželenih učinkov kakorkoli povezana s spolom, starostjo, indeksom telesne mase in z rasno oziroma etnično pripadnostjo bolnikov. Niso opažali, da bi pri uporabi zdravila Rasilamlo prišlo do specifičnih novih neželenih učinkov poleg tistih, za katere je znano, da jih povzročata posamezni monoterapiji. V dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 1.688 bolnikov z blago ali zmerno hipertenzijo, je do prekinitve zdravljenja zaradi kliničnega neželenega učinka prišlo pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rasilamlo, v primerjavi z 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje delovanja renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža delovanje renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugačnega učinka na delovanje renina v plazmi zaenkrat ni znan.

Hipertenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah). Pri odmerku 300 mg je bilo povprečno razmerje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi fluktuacije pri odzivu diastoličnega tlaka do 98 %. Po dveh tednih so opažali izraženost 85 do 90 % največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Aliskiren so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij aliskirena v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z izbranimi zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II. V primerjavi z diuretikom hidroklorotiazidom je aliskiren po 12 tednih zdravljenja v odmerku 300 mg znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem aliskirena diuretikumu hidroklorotiazidu in zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so aliskiren dodali hidroklorotiazidu je povzročil aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih starejših (≥ 65 let) in zelo starih (30 % ≥ 75 let) bolnikih aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, ki so se zdravili samo z aliskirenom, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede aktivnosti renina v plazmi.

V 36-tedenski študiji pri 820 bolnikih z ishemično disfunkcijo levega prekata niso ugotovili sprememb prelatnega remodeliranja (ocenjenega s končnim sistoličnim volumnom v levem prekatu) z aliskirenom v primerjavi s placebom, dodanima osnovnemu zdravljenju.

Kombinirani deleži kardiovaskularnih smrti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovnih srčnih infarktov, možganskih kapi in reanimiranih primerov nenadne smrti so bili v skupini z aliskirenom podobni kot v skupini s placebom. Vendar je bil med bolniki, ki so prejeli aliskiren, delež hiperkaliemije, hipotenzije in motenega delovanja ledvic značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s proteinurijo in/ali s $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali antagonist angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Končni rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,097 v prid placeba (s 95,4-odstotnim intervalom zaupanja 0,987, 1,218 in z dvosmerno vrednostjo $p=0,0787$). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost neželenih dogodkov (38,2 % v primerjavi s 30,3 %). Do povečane pogostnosti je prišlo zlasti pri ledvični disfunkciji (14,5 % v primerjavi z 12,4 %), hiperkaliemiji (39,1 % v primerjavi z 29,0 %), dogodkih v povezavi s hipotenzijo (19,9 % v primerjavi s 16,3 %) in pri izidih domnevne možganske kapi (3,4 % v primerjavi z 2,7 %). Pojavnost možganske kapi je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Aliskiren v odmerku 150 mg (z zvišanjem odmerka na 300 mg pri dobrem prenašanju zdravila) kot dodatek običajnemu zdravljenju so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim randomiziranim preskušanjem pri 1.639 bolnikih, ki so imeli zmanjšan iztisni delež in so jih hospitalizirali zaradi epizode akutnega srčnega popuščanja (funkcijskih razredov III–IV po klasifikaciji NYHA), ob izhodišču pa so bili hemodinamsko stabilni. Primarni cilj opazovanja je bila kardiovaskularna smrt ali ponovna hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja v roku 6 mesecev; sekundarne cilje opazovanja pa so ocenjevali v obdobju 12 mesecev.

Rezultati študije niso pokazali nobene koristi dodajanja aliskirena standardnemu zdravljenju akutnega srčnega popuščanja, hkrati pa so pokazali povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Rezultati študije kažejo le statistično neznačilen vpliv aliskirena z razmerjem ogroženosti (hazard ratio) 0,92 (95-odstotni interval zaupanja: 0,76–1,12; $p=0,41$ za aliskiren v primerjavi s placebom). Vplivi zdravljenja na celokupno umrljivost v 12 mesecih se po poročilih razlikujejo glede na status sladkorne bolezni. V podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo je bilo razmerje ogroženosti 1,64 v korist placeba (95-odstotni interval zaupanja: 1,15–2,33), medtem ko je bilo razmerje ogroženosti v podskupini bolnikov brez sladkorne bolezni 0,69 v korist aliskirena (95-odstotni interval zaupanja: 0,50–0,94); vrednost p za interakcije = 0,0003. V skupini z aliskirenom so v primerjavi s tistimi s placebom opazali povečano pogostnost hiperkaliemije (20,9 % v primerjavi s 17,5 %), okvare/odpovedi ledvic (16,6 % v primerjavi z 12,1 %) in hipotenzije (17,1 % v primerjavi z 12,6 %), navedeno povečanje pogostnosti pa je bilo večje pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Vplivi aliskirena na umrljivost in kardiovaskularno obolevnost trenutno niso znani.

Zaenkrat ni na voljo dolgoročnih podatkov o uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazili učinka na QT interval.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Rasilamlo zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čemer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta.

Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in efektivni ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dP/dt in končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinoatrialnega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je klinično ugodno vplival na bolnike s kronično stabilno angino pectoris, z vazospastično angino pectoris in z angiografsko potrjeno koronarno boleznijo.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl oziroma <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost $p=0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo $p<0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02; $p=0,20$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rasilamlo za vse podskupine pediatrične populacije pri esencialni hipertenziji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. obroki z majhno vsebnostjo maščob pri hipertenzivnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšajo C_{max} za 76 % in AUC_{0-tau} za 67 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Prenašalci

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Biotransformacija in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči približno 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji z aliskirenom pri zdravljenju 39 pediatričnih bolnikov, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, prejeli pa so dnevne odmerke aliskirena 2 mg/kg oziroma 6 mg/kg v obliki zrn (3,125 mg/tableto), so bili farmakokinetični parametri podobni kot pri odraslih. Rezultati te študije so pokazali, da starost, telesna masa in spol nimajo pomembnega vpliva na obseg sistemske izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavje 4.2).

Rezultati *in vitro* študije prenašalca MDR1 v človeških tkivih kažejo, da je vzorec dozorevanja prenašalcev MDR1 (P-gp) odvisen od starosti in vrste tkiva. Opažali so veliko interindividualno variabilnost izražanja mRNA (do 600-kratno). Izražanje mRNA prenašalca MDR1 je bilo statistično značilno manjše v vzorcih plodov, novorojenčkov in malčkov v starosti do 23 mesecev.

Ni mogoče določiti, pri kateri starosti je prenašalni sistem zrel. Pri otrocih z nezrelim sistemom MDR1 (P-gp) lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte odstavek pod naslovom "Prenašalci" zgoraj in poglavja 4.2, 4.4 in 5.3).

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija in izločanje

Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno v 90 %) presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % matične spojine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna s terminalnim razpolovnim časom eliminacije približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe.

Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina v okviru odmerjanja med 5 mg in 10 mg je linearna.

Aliskiren/amlodipin

Po peroralni uporabi zdravila Rasilamlo doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v plazmi v 3 urah, amlodipin pa v 8 urah. Pri odmerjanju zdravila Rasilamlo na tešče sta hitrost in obseg absorpcije aliskirena in amlodipina enaki kot pri odmerjanju posameznih monoterapij. Bioekvivalenčne študije z zaužitjem lahkega obroka za zdravilo Rasilamlo niso opravili.

Rezultati študije vpliva sočasnega uživanja hrane, v kateri so bolniki zaužili standarden obrok z veliko vsebnostjo maščob sočasno s tableto s pripravljeno kombinacijo v odmerku 300 mg/10 mg, so pokazali, da je uživanje hrane zmanjšalo tako hitrost kot obseg absorpcije aliskirena iz tablete s pripravljeno kombinacijo, in sicer v približno enakem obsegu kot pri monoterapiji z aliskirenom. Uživanje hrane sočasno s tableto z že pripravljeno kombinacijo pa ni vplivalo na farmakokinetiko amlodipina, kar se ujema z odmerjanjem amlodipina v samostojni formulaciji.

Posebne skupine bolnikov

Aliskiren

Aliskiren predstavlja učinkovito antihipertenzivno zdravljenje za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

AUC je pri starejših (>65 let) 50 % večja kot pri mladih osebah. Spol, telesna masa in etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena.

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in $C_{\max}$ aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja aliskirena (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) uporaba aliskirena ni priporočena.

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti $C_{\max}$ je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni razpored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do hudo okvaro jeter začetnega odmerka aliskirena ni treba prilagajati.

Amlodipin

Čas do najvišje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih je očistek amlodipina praviloma zmanjšan, zato je AUC pri njih povečana, razpolovni čas izločanja pa podaljšan. Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem sta povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja v skladu s pričakovanji za starostno skupino bolnikov v tej študiji (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično populacijsko študijo so izvedli pri 74 hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov je bilo starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov starih od 13 do 17 let), ki so prejeli med 1,25 in 20 mg amlodipina enkrat oziroma dvakrat dnevno. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je bil tipičen peroralni očistek (CL/F) 22,5 oziroma 27,4 l/uro pri fantih in 16,4 oziroma 21,3 l/uro pri puncih. Pri izpostavljenosti je bila opažena velika variabilnost med posamezniki. Podatki o uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno.

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je povečanje AUC za približno 40-60 %, zato je pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aliskiren

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših, pri čemer karcinogenega potenciala niso zasledili. Pri podganah je pri odmerku 1.500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča draženje, so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*. Pri tem so izvajali tako *in vitro* teste z bakterijskimi in sesalskimi celicami, kot tudi ocenjevanje podgan *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

Farmakološke študije varnosti niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

Študije na mladičih živali

Študijo toksičnosti ponovljenih odmerkov so izvedli na 8 dni starih podganjih mladičih, ki so jim 4 tedne dajali aliskiren v odmerkih 30, 100 ali 300 mg/kg/dan. Pri odmerjanju 100 oziroma 300 mg/kg/dan (kar je 2,3 oziroma 6,8-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh (angl. *maximum recommended human dose*, MRHD) po prilagoditvi na telesno površino (mg/m²) in ob predpostavki, da ima odrasel bolnik telesno maso 60 kg) so opazali visoko akutno smrtnost (v nekaj urah) in veliko pojavnost hudih bolezni, pri čemer niso ugotovili, kaj je bil vzrok smrti, in niso opazali prodromskih znakov ali simptomov. Razmerje med letalnim odmerkom 100 mg/kg/dan in odmerkom brez pomembnih neželenih učinkov (angl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 30 mg/kg/dan je presenetljivo majhno.

Drugo študijo toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so izvedli na 14 dni starih podganjih mladičih, ki so jim 8 tednov dajali aliskiren v odmerkih 30, 100 ali 300 mg/kg/dan. Pri odmerjanju 300 mg/kg/dan (kar je 8,5-kratnik vrednosti MHRD po prilagoditvi na telesno površino (mg/m²) in ob predpostavki, da ima odrasel bolnik telesno maso 60 kg) so opazali zapoznelo smrtnost, pri čemer niso ugotovili, kaj je bil vzrok smrti.

Pri preživelih podganjih mladičih niso opazali nobenega vpliva na vedenje in sposobnost razmnoževanja.

Izpostavljenost aliskirenu v plazmi (AUC) je bila pri odmerjanju 100 mg/kg/dan pri 8 dni starih podganah skoraj 4-krat večja kot pri 14 dni starih podganah. Pri 14 dni starih podganah pa je bila izpostavljenost aliskirenu v plazmi od 85 do 387-krat večja kot pri 64 dni starih odraslih podganah.

Študijo z enkratnim odmerkom so izvedli na podganjih mladičih, ki so bili stari 14, 21, 24, 28, 31 oziroma 36 dni. Pri njih niso opazali smrtnosti ali pomembnega toksičnega delovanja zdravila. Izpostavljenost aliskirenu v plazmi je bila pri 14 dni starih podganah približno 100-krat večja kot pri odraslih podganah, pri 21 dni starih podganah pa je bila 3-krat večja.

Opravili so tudi mehanistično študijo za oceno odnosa med starostjo, izpostavljenostjo aliskirenu in zrelostjo izražanja prenašalcev MDR1 in OATP2. Rezultati študije kažejo, da razvojne spremembe izpostavljenosti aliskirenu korelirajo z ontogenetskim dozorevanjem prenašalcev v jejunumu, jetrih, ledvicah in možganih.

Farmakokinetiko aliskirena so vrednotili pri podganah, ki so bile stare od 8 do 28 dni in so jim aliskiren dajali intravensko v odmerku 3 mg/kg. Očistek aliskirena se je s starostjo živali povečeval. Pri 8 dni starih in 14 dni starih podganah je bil očistek približno enak, a je znašal samo približno 23 % očistka pri 21 dni starih podganah in 16 % očistka pri 28 dni starih podganah.

Rezultati teh študij kažejo, da močno povečano izpostavljenost aliskirenu (ki je pri 8 dni starih podganah >400-krat višja kot pri odraslih) in veliko akutno toksičnost pri podganjih mladičih povzroča nezrelost prenašalcev MDR1, kar lahko pomeni, da pri pediatričnih bolnikih z nezrelimi prenašalci MDR1 lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Amlodipin

Podatki o varnosti uporabe amlodipina so ustrezno potrjeni tako v kliničnih kot predkliničnih študijah.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Zdravilo Rasilamlo

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da podgane dobro prenašajo kombinacijo aliskirena in amlodipina. Ugotovitve iz 2-tedenske in 13-tedenske študije peroralnega toksičnega delovanja so se ujemale s tistimi pri uporabi posameznih učinkovin. Novih vrst toksičnega delovanja ali povečanega obsega toksičnega delovanja v primerjavi z uporabo posameznih učinkovin niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga
hipromeloza
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/PCTFE - Alu pretisni omoti:
18 mesecev

PA/Alu/PVC - Alu pretisni omoti:
18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28, 56 ali 98 tablet.
Skupna pakiranja vsebujejo 280 tablet (20 pakiranj po 14 tablet).

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 30 ali 90 tablet.
Pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 56x1 tableto.
Skupna pakiranja z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 98x1 tableto (2 pakiranj po 49x1 tableto).

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28 ali 56 tablet.
Skupna pakiranja vsebujejo 98 tablet (2 pakiranj po 49 tablet) ali 280 tablet (20 pakiranj po 14 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/686/043-056

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14 April 2011

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA/ŠKATLA Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek)

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56x1 tableta
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/686/001	14 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/010	14 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/002	28 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/011	28 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/003	30 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/004	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/012	56 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/007	56x1 tableta (PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmere)
EU/1/11/686/005	90 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/006	98 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

Del skupnega pakiranja z 2 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 49 tablet.
Del skupnega pakiranja z 2 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 49x1 tableto.
Del skupnega pakiranja z 20 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 14 tablet.
Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/686/013

EU/1/11/686/008

EU/1/11/686/009

EU/1/11/686/014

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

280 tablet (20x14, PVC/PCTFE pretisni omoti)

280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

Skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranj po 49) tablet.
Skupno pakiranje, ki vsebuje 280 (20 pakiranj po 14) tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/686/013	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/008	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmere)
EU/1/11/686/009	280 tablet (20x14, PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/014	280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rasilamlo 150 mg/5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

**PRETISNI OMOTI (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)
SAMO NA KOLEDARSKIH PRETISNIH OMOTIH**

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRAN PRETISNI OMOT Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (PCTFE)

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 150 mg/5 mg tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA/ŠKATLA Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek)

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56x1 tableta
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/686/015	14 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/024	14 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/016	28 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/025	28 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/017	30 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/018	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/026	56 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/021	56x1 tableta (PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmere)
EU/1/11/686/019	90 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/020	98 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rasilamlo 150 mg/10 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

Del skupnega pakiranja z 2 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 49 tablet.
Del skupnega pakiranja z 2 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 49x1 tableto.
Del skupnega pakiranja z 20 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 14 tablet.
Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/11/686/027

EU/1/11/686/022

EU/1/11/686/023

EU/1/11/686/028

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

280 tablet (20x14, PVC/PCTFE pretisni omoti)

280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

Skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranj po 49) tablet.
Skupno pakiranje, ki vsebuje 280 (20 pakiranj po 14) tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/686/027	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/022	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmere)
EU/1/11/686/023	280 tablet (20x14, PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/028	280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rasilamlo 150 mg/10 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

**PRETISNI OMOTI (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)
SAMO NA KOLEDARSKIH PRETISNIH OMOTIH**

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRAN PRETISNI OMOT Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (PCTFE)

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 150 mg/10 mg tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA/ŠKATLA Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek)

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56x1 tableta
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/686/029	14 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/038	14 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/030	28 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/039	28 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/031	30 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/032	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/040	56 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/035	56x1 tableta (PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmere)
EU/1/11/686/033	90 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/034	98 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rasilamlo 300 mg/5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

Del skupnega pakiranja z 2 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 49 tablet.
Del skupnega pakiranja z 2 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 49x1 tableto.
Del skupnega pakiranja z 20 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 14 tablet.
Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/11/686/041

EU/1/11/686/036

EU/1/11/686/037

EU/1/11/686/042

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

280 tablet (20x14, PVC/PCTFE pretisni omoti)

280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

Skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranj po 49) tablet.
Skupno pakiranje, ki vsebuje 280 (20 pakiranj po 14) tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/686/041	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/036	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerki)
EU/1/11/686/037	280 tablet (20x14, PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/042	280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rasilamlo 300 mg/5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

**PRETISNI OMOTI (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)
SAMO NA KOLEDARSKIH PRETISNIH OMOTIH**

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRAN PRETISNI OMOT Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (PCTFE)

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 300 mg/5 mg tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA/ŠKATLA Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek)

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56x1 tableta
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/686/043	14 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/052	14 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/044	28 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/053	28 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/045	30 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/046	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/054	56 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/049	56x1 tableta (PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmere)
EU/1/11/686/047	90 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/048	98 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rasilamlo 300 mg/10 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

Del skupnega pakiranja z 2 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 49 tablet.
Del skupnega pakiranja z 2 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 49x1 tableto.
Del skupnega pakiranja z 20 pakiranjema, od katerih vsako vsebuje 14 tablet.
Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/11/686/055

EU/1/11/686/050

EU/1/11/686/051

EU/1/11/686/056

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

280 tablet (20x14, PVC/PCTFE pretisni omoti)

280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata) in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

Skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranj po 49) tablet.
Skupno pakiranje, ki vsebuje 280 (20 pakiranj po 14) tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/686/055	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/686/050	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerki)
EU/1/11/686/051	280 tablet (20x14, PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/686/056	280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rasilamlo 300 mg/10 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

**PRETISNI OMOTI (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)
SAMO NA KOLEDARSKIH PRETISNIH OMOTIH**

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRAN PRETISNI OMOT Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (PCTFE)

1. IME ZDRAVILA

Rasilamlo 300 mg/10 mg tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmsko obložene tablete
Rasilamlo 150 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Rasilamlo 300 mg/5 mg filmsko obložene tablete
Rasilamlo 300 mg/10 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rasilamlo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasilamlo
3. Kako jemati zdravilo Rasilamlo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rasilamlo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rasilamlo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rasilamlo

Zdravilo Rasilamlo vsebuje dve zdravilni učinkovini z imeni aliskiren in amlodipin. Obe učinkovini pomagata uravnati visok krvni tlak (hipertenzijo).

Aliskiren je zaviralec renina. Zmanjšuje količino angiotenzina II, ki nastaja v telesu. Angiotenzin II povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar zviša krvni tlak. Zmanjšanje količine angiotenzina II omogoči krvnim žilam, da se sprostijo, kar zniža krvni tlak.

Amlodipin sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov in pomagajo uravnati visok krvni tlak. Amlodipin omogoči, da se krvne žile razširijo in sprostijo in tako se krvni tlak zniža.

Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če to traja dolgo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah in lahko povzroči možgansko kap, srčno popuščanje, srčni infarkt ali odpoved ledvic. Zniževanje krvnega tlaka na normalne vrednosti zmanjšuje tveganje, da bi prišlo do navedenih bolezni.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rasilamlo

Zdravilo Rasilamlo uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren ali samo amlodipin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasilamlo

Ne jemljite zdravila Rasilamlo

- če ste alergični na aliskiren ali amlodipin, katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na druge dihidropiridinske derivate (ki so znani kot zaviralci kalcijevih kanalčkov);
- če ste imeli katero od naslednjih oblik angioedema (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanje obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika):
 - angioedem v času jemanja aliskirena,
 - prirojeni angioedem,
 - angioedem brez znanega vzroka;
- če ste v tretjem do devetem mesecu nosečnosti;
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu),
 - itrakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
 - kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma);
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralci encima angiotenzinske konvertaze, na primer enalapril, lizinopril ali ramipril, ali
 - antagonisti angiotenzinskih receptorjev II, na primer valsartan, telmisartan ali irbesartan;
- če je bolnik mlajši od 2 let;
- če imate zelo nizek krvni tlak;
- v primeru šoka, tudi če gre za kardiogeni šok (šok zaradi neustreznega delovanja srca);
- če imate zoženje aortne zaklopke (aortno stenozo);
- če imate srčno popuščanje po akutnem srčnem infarktu.

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne začnite jemati zdravila Rasilamlo, ampak se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rasilamlo se posvetujte z zdravnikom.

- če bruha ali imate drisko ali če jemljete diuretike (zdravila za odvajanje vode, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu);
- če ste že kdaj imeli angioedem (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanjem obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika): v tem primeru prenehajte jemati zdravilo Rasilamlo in obvestite zdravnika;
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralci encima angiotenzinske konvertaze, na primer enalapril, lizinopril ali ramipril, ali
 - antagonisti angiotenzinskih receptorjev II, na primer valsartan, telmisartan ali irbesartan;
- če imate sladkorno bolezen (visoko raven sladkorja v krvi);
- če imate težave s srcem;
- če se držite diete z malo soli;
- če se vam je v obdobju 24 ur ali več izrazito zmanjšalo izločanje urina in/ali imate resne težave z ledvicami (če na primer potrebujete dializo) ali če imate zoženje ali zaporo arterij, ki s krvjo oskrbujejo ledvice;
- če imate okvarjeno delovanje ledvic bo vaš zdravnik pozorno premislil, ali je zdravilo Rasilamlo primerno za vas in vas bo mogoče želel pozorno spremljati;
- če imate težave z jetri (moteno delovanje jeter);
- če imate stenozo ledvične arterije (zoženje krvnih žil, ki dovajajo kri do ene ali obeh ledvic);
- če imate hudo kongestivno popuščanje srca (oblika bolezni srca, pri kateri srce ne more načrpati dovolj krvi po telesu).

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila Rasilamlo”.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Rasilamlo je namenjeno uporabi pri odraslih.

Zdravila Rasilamlo se nikakor ne sme uporabljati pri otrocih pred dopolnjenim 2. letom starosti, ne bi ga smeli uporabljati pri otrocih po dopolnjenem 2. letu in pred dopolnjenim 6. letom starosti, njegova uporaba pa ni priporočena niti pri otrocih in mladostnikih, ki so stari vsaj 6 in manj kot 18 let.

Starejši ljudje

Pri večini bolnikov, starih 65 let ali več, 300 mg odmerka aliskirena ni pokazal nobenih dodatnih koristi v zniževanju krvnega tlaka v primerjavi s 150 mg odmerkom.

Druga zdravila in zdravilo Rasilamlo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Zdravniku povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zaviralci encima angiotenzinske konvertaze ali zaviralci encima angiotenzinske konvertaze, (glejte tudi informacije pod naslovoma “Ne jemljite zdravila Rasilamlo” in “Opozorila in previdnostni ukrepi”),
- zdravila za zniževanje krvnega tlaka, diuretike (zdravila za odvajanje vode, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu), zlasti zdravila, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, nadomestke soli s kalijem ali heparin,
- ketokonazol, zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb,
- verapamil, zdravilo za zniževanje visokega krvnega tlaka, uravnavanje srčnega ritma ali za zdravljenje angine pectoris,
- klaritromicin, telitromicin ali eritromicin, ki so antibiotiki za zdravljenje okužb,
- amiodaron, zdravilo za uravnavanje srčnega ritma,
- atorvastatin, zdravilo za zniževanje visoke ravni holesterola,
- furosemid ali torasemid, zdravili, ki sodita v skupino diuretikov, to je zdravil za odvajanje vode, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščanja) ali edemov (otekanja),
- antiepileptiki (na primer karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon),
- rifampicin, zdravilo za preprečevanje oziroma zdravljenje okužb,
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo za izboljšanje razpoloženja,
- določene vrste zdravil proti bolečinam z imenom nesteroidna protivnetna zdravila (ki jih uporabljamo zlasti pri bolnikih, starih več kot 65 let),
- diltiazem, zdravilo za zdravljenje težav s srcem,
- ritonavir, zdravilo za zdravljenje virusnih okužb.

Če jemljete katero od naslednjih zdravil, vam bo moral zdravnik morda spremeniti odmerjanje ali svetovati druge previdnostne ukrepe:

- furosemid ali torasemid, to sta zdravili, ki sodita v skupino zdravil, imenovano diuretiki, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščanja) ali edemov (otekanja),
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb, na primer ketokonazol.

Zdravilo Rasilamlo skupaj s hrano in pijačo

Izogibati se morate jemanju tega zdravila skupaj s sadnim sokom in/ali z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje).

Nosečnost

Če ste noseči, ne jemljite tega zdravila (glejte poglavje Ne jemljite zdravila Rasilamlo). Če zanosite v času jemanja tega zdravila, ga takoj prenehajte jemati in se pogovorite s svojim zdravnikom. Če menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Rasilamlo še preden zanosite in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Rasilamlo. Jemanje zdravila Rasilamlo med zgodnjo nosečnostjo ni priporočljivo, ko pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Rasilamlo ni priporočljivo za doječe matere, še posebno če je vaš otrok še novorojenček ali je bil rojen prezgodaj.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Amlodipin, ki je ena od zdravilnih učinkovin v zdravilu Rasilamlo, lahko povzroča omotičnost in zaspanost. Če ste omotični ali zaspani, ne vozite in ne uporabljajte orodja ali strojev.

3. Kako jemati zdravilo Rasilamlo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika in ne prekoračite predpisanega odmerka. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajni odmerek zdravila Rasilamlo je ena tableta na dan.

Delovanje na krvni tlak je opazno v 1 tednu, po približno 4 tednih pa zdravilo doseže največji učinek. Če po 4 do 6 tednih vaš krvni tlak ne bo urejen, vam bo zdravnik morda spremenil odmerek.

Način uporabe

Tableto pogoltnite celo z malo vode. To zdravilo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Izogibati se morate jemanju tega zdravila skupaj s sadnim sokom in/ali z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje). Zdravnik vam bo v času zdravljenja morda spremenil odmerek glede na odziv vašega krvnega tlaka.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rasilamlo, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli več tablet zdravila Rasilamlo, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rasilamlo

Če pozabite vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če se na pozabljeni odmerek spomnite šele naslednji dan, preprosto vzemite samo naslednji odmerek ob običajnem času. **Ne** vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Ne prenehajte jemati tega zdravila, tudi če se počutite dobro, razen če vam tako naroči zdravnik.

Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo s tem povezanih težav. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Omedlevica in/ali stemnitev pred očmi zaradi nizkega krvnega tlaka, do česar lahko prihaja na začetku zdravljenja z zdravilom Rasilamlo. Če pride do tega, **takoj** obvestite svojega zdravnika.

Kot pri uporabi katerekoli kombinacije dveh zdravilnih učinkovin, ni mogoče izključiti možnosti neželenih učinkov, ki so povezani z vsako posamezno zdravilno učinkovino. Pri uporabi zdravila Rasilamlo lahko pride do neželenih učinkov, ki so navedeni spodaj in o katerih so že poročali pri uporabi ene ali obeh posameznih učinkovin (aliskirena in amlodipina).

Nekateri neželeni učinki so lahko resni:

Do teh resnih neželenih učinkov je prišlo le pri majhnem številu bolnikov. **Če pride do katerega od spodaj navedenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:**

- hude kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza in/ali reakcije ustne sluznice - rdeča koža, nastajanje mehurjev na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura) (*občasni: lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi*),
- huda alergijska reakcija s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, otekanje obraza, ustnic ali jezika, oteženo dihanje, omotičnost (*redki: lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*),
- občutek siljenja na bruhanje, izguba apetita, temno obarvan urin ali porumenevanje kože in oči (kar so lahko znaki bolezni jeter) (*pogostnost neznana*).

Med drugimi neželenimi učinki so lahko:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi):

- nizek krvni tlak
- otekanje, vključno z otekanjem rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi)
- driska
- bolečine v sklepih (artralgija)
- zvišana raven kalija v krvi
- omotičnost
- zaspanost
- glavobol
- vročinski oblivi
- bolečine v trebuhu
- občutek slabosti
- utrujenost
- palpitacije (zavedanje bitja vašega srca)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi):

- kožni izpuščaj (to je lahko tudi znak alergijskih reakcij ali angioedema - glejte "Redki" neželeni učinki, spodaj)
- težave z ledvicami, vključno z akutno ledvično odpovedjo (zelo zmanjšanim nastajanjem urina)
- hude kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza in/ali reakcije ustne sluznice - rdeča koža, nastajanje mehurjev na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura)
- kašelj
- srbenje
- izpuščaj (vključno s srbečim izpuščajem in koprivnico)
- zvišane vrednosti jetrnih encimov
- nespečnost
- spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo)

- depresija
- tresenje
- motnje okušanja
- nenadna začasna izguba zavesti
- zmanjšana občutljivost kože
- mravljinčenje ali odrevenelost
- motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)
- zvonjenje v ušesih
- zadihanost
- izcedek iz nosu
- bruhanje
- bolečine v želodcu po obroku
- spremembe pri odvajanju blata (vključno z diarejo in zapenko)
- suha usta
- izpadanje las
- vijolične lise na koži
- razbarvanje kože
- čezmerno znojenje
- izpuščaj po celem telesu
- bolečine v mišicah
- mišični krči
- bolečine v hrbtu
- motnje uriniranja
- pogosto uriniranje ponoči
- pogosto uriniranje
- impotenca
- povečanje dojk pri moških
- bolečina v prsih
- šibkost
- bolečine
- slabo počutje
- povečanje telesne mase
- zmanjšanje telesne mase

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi):

- huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- alergijske reakcije (preobčutljivost) in angioedem (med njegovimi simptomi so lahko oteženo dihanje ali požiranje, izpuščaj, srbenje, koprivnica ali otekanje v obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik, omotica)
- zvišana raven kreatinina v krvi
- rdečina (eritem)
- zmedenost

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi):

- znižano število levkocitov in trombocitov
- zvišana vrednost sladkorja v krvi
- povečana okorelost mišic in nezmožnost mišic, da se raztegnejo
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja skupaj s pekočim občutkom v prstih rok in nog
- srčni infarkt
- nepravilen srčni utrip
- vnetje krvnih žil
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha
- vnetje želodčne sluznice

- krvavitev iz dlesni, prekomerna občutljivost dlesni ali njihov povečanje
- vnetje jeter
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije
- kožne reakcije z rdečino in luščenjem kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih
- suha koža, izpuščaj, srbeč izpuščaj
- kožni izpuščaj z grobim ali drobnim luščenjem kože
- izpuščaj, rdečina kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura
- otekanje predvsem v obraz in grlo oziroma žrelo
- prekomerna občutljivost kože na sončno svetlobo

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- vrtoglavica
- znižana raven natrija v krvi

Če vas kateri od navedenih učinkov huje prizadene, obvestite svojega zdravnika. Morda boste morali prenehati z jemanjem zdravila Rasilamlo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rasilamlo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »Uporabno do« oziroma EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rasilamlo

- Vsaka filmsko obložena tableta zdravila Rasilamlo 150 mg/5 mg vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 5 mg amlodipina (v obliki besilata). Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).
- Vsaka filmsko obložena tableta zdravila Rasilamlo 150 mg/10 mg vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 10 mg amlodipina (v obliki besilata). Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec in rumeni železov oksid (E172).
- Vsaka filmsko obložena tableta zdravila Rasilamlo 300 mg/5 mg vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 5 mg amlodipina (v obliki besilata). Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec in rumeni železov oksid (E172).

- Vsaka filmsko obložena tableta zdravila Rasilamlo 300 mg/10 mg vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 10 mg amlodipina (v obliki besilata). Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, makrogol, smukec in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Rasilamlo in vsebina pakiranja

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmsko obložene tablete so svetlo rumene konveksne ovalne filmsko obložene tablete z zaobljenim robom, z oznako "T2" vtisnjeno na eni strani in oznako "NVR" na drugi.

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmsko obložene tablete so rumene konveksne ovalne filmsko obložene tablete z oznako "T7" vtisnjeno na eni strani in oznako "NVR" na drugi.

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmsko obložene tablete so temno rumene konveksne ovalne filmsko obložene tablete z oznako "T11" vtisnjeno na eni strani in oznako "NVR" na drugi.

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmsko obložene tablete so rjavo rumene konveksne ovalne filmsko obložene tablete z oznako "T12" vtisnjeno na eni strani in oznako "NVR" na drugi.

Zdravilo Rasilamlo je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 56 oziroma 98 tablet (v koledarskih pretisnih omotih), 30 ali 90 tablet (v normalnih pretisnih omotih) oziroma 56x1 tableto (v perforiranih pretisnih omotih z razdelki za enkratni odmerek).

Na voljo je tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 98 tablet (2 pakiranj po 49 tablet) oziroma 280 tablet (20 pakiranj po 14 tablet) v koledarskih pretisnih omotih oziroma 98x1 tableto (2 pakiranj po 49x1 tableto) v perforiranih pretisnih omotih z razdelki za enkratni odmerek.

Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA PRIPOROČILO SPREMEMBE POGOJEV DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hidroklorotiazid je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

V času poročanja iz podatkov po prihodu zdravila na trg, o številnih resnih neželenih učinkih in tistih, ki niso opredeljeni kot resni, so skrb vzbujali podatki o "hiponatriemiji", zaradi česar je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil kumulativni pregled zbranih podatkov. V kumulativni pregled so zajeli 187 primerov, od katerih je bilo 57 ustrezno dokumentiranih, v 8 od teh primerov pa niso mogli izključiti vzročne povezanosti z zdravilom. Poleg tega vzorčne povezanosti niso mogli izključiti še v 3 primerih, pri katerih je bila huda hiponatriemija povezana z nevrološkimi simptomi, kot so možganski edem ali huda zmedenost in cerebralni edem.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil analizo podatkov, ki je vsebovala 1407 primerov "dispneje". Pri 13 primerih so simptomi izzveneli po prekinitvi zdravljenja (positive dechallenge), v 3 primerih pa so se simptomi ponovili po ponovni uvedbi zdravila (positive rechallenge). Odbor PRAC je mnenja, da so podatki o primerih navedenih odzivov na prekinitev oziroma ponovno uvedbo zdravljenja pomembni za oceno vzročne povezanosti in lahko prispevajo k potrditvi varnostnega signala.

Tako je glede na dostopne podatke o aliskirenu / aliskirenu, amlodipinu / aliskirenu, hidroklorotiazidu odbor PRAC mnenja, da so spremembe besedila informacij o zdravilu upravičene. Odbor CHMP soglaša z znanstvenimi zaključki, ki jih je sprejel odbor PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hidroklorotiazid odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hidroklorotiazid, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom.