

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žlutá konvexní oválná tableta se zkosenými hranami s potiskem „T2“ na jedné a „NVR“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rasilamlo je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven po podání samotného aliskirenu nebo samotného amlodipinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rasilamlo je jedna tableta denně.

Antihypertenzní účinek se projeví během 1 týdne a téměř maximálního účinku je dosaženo přibližně 4. týden. Pokud nedojde k úpravě krevního tlaku po 4 až 6 týdnech terapie, může být dávka titrována až na maximální dávku 300 mg aliskirenu/10 mg amlodipinu denně. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Přípravek Rasilamlo může být podáván s dalšími antihypertenzivy s výjimkou použití v kombinaci s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Dávkování u pacientů s krevním tlakem nedostatečně upraveným monoterapií aliskirenem nebo amlodipinem

Rasilamlo 150 mg/5 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven podáváním samotného aliskirenu 150 mg nebo amlodipinu 5 mg.

Pacientovi, u kterého se objevily nežádoucí účinky omezující dávku u kterékoli ze složek přípravku, může být podáván přípravek Rasilamlo s nižší dávkou této složky k dosažení podobných antihypertenzních účinků.

Může být doporučeno individuální vytitrování dávky obou jednotlivých složek přípravku předtím, než bude nasazena fixní kombinace. Pokud je to vhodné vzhledem ke klinickému stavu pacienta a v souladu s výše uvedeným dávkováním, je možné uvažovat o přímém přechodu z monoterapie na fixní kombinaci.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 89-60 ml/min/1,73 m², resp. 59-30 ml/min/1,73 m²) není nutné počáteční dávku upravovat (viz body 4.4 a 5.2). Rasilamlo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až střední jaterní nedostatečností nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma u amlodipinu. Farmakokinetika amlodipinu nebyla studována u těžké poruchy funkce jater, proto je při podávání přípravku Rasilamlo těmto pacientům nutné dbát zvýšené opatrnosti.

Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Zkušenosti s podáváním přípravku Rasilamlo jsou u těchto pacientů, zvláště u pacientů nad 75 let, omezené. Proto je u těchto pacientů nutno dbát zvýšené opatrnosti. Doporučená počáteční dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rasilamlo u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Rasilamlo je kontraindikován u dětí od narození do 2 let a z bezpečnostních důvodů se nemá podávat dětem ve věku od 2 do 6 let z důvodů potenciální nadměrné expozice aliskirenu (viz bod 4.3, 4.4, 5.2 a 5.3).

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Přípravek Rasilamlo se má užívat jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Nedoporučuje se současné podávání s ovocnými šťávami a/nebo s nápoji obsahujícími rostlinné výtažky (včetně bylinných čajů) (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo ostatní deriváty dihydropyridinu.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itrakonazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými inhibitory P-gp (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání Rasilamlo s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Překážka ve výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.
- Děti od narození do věku 2 let (viz body 4.2 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Rasilamlo ukončena (viz bod 4.8).

Při podávání kterýchkoli antihypertensiv může výrazné snížení tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční vést k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda RAAS kombinací aliskirenu s ACEI nebo ARB se proto nedoporučuje. Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Srdeční selhání

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být pacientům s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Údaje o kardiovaskulární mortalitě a morbiditě při podávání aliskirenu pacientům se srdečním selháním nejsou k dispozici (viz bod 5.1).

Aliskiren je nutné užívat s obezřetností u pacientů se srdečním selháním léčených furosemidem nebo torasemidem (viz bod 4.5).

Riziko symptomatické hypotenze

Po zahájení léčby přípravkem Rasilamlo by se mohla objevit symptomatická hypotenze v následujících případech:

- Pacienti se značnou objemovou deplecí nebo pacienti s deplecí solí (t.j. ti, kteří užívají vysoké dávky diuretik) nebo
- Kombinované užívání aliskirenu u jiných látek působících na RAAS.

Objemová deplece a deplece solí by měla být upravena před podáním přípravku Rasilamlo nebo by léčba měla být zahájena pod přísným lékařským dohledem. Incidence hypotenze u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasilamlo v krátkodobých kontrolovaných klinických studiích byla nízká (0,2%).

Porucha funkce ledvin

V klinických studiích nebyl aliskiren zkoumán u pacientů s hypertenzí, kteří trpěli těžkou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ nebo 1,70 mg/dl u žen a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ nebo 2,00 mg/dl u mužů a/nebo GFR < 30 ml/min/1,73 m²), s dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Rasilamlo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných léčebných přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, pokud je přípravek Rasilamlo podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, prudkého nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

Po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

Porucha funkce jater

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku Rasilamlo pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako s jinými vasodilátatory je u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně, nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií indikována zvláštní opatrnost.

Stenóza renální arterie

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se podávání přípravku Rasilamlo pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u soliterní ledviny. Nicméně, stejně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, existuje zvýšené riziko renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. Proto je nutno u těchto pacientů postupovat s opatrností. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru) (viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba přípravkem Rasilamlo okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Pediatrická populace

Aliskiren je substrát pro P-glykoprotein P-gp, proto je zde potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu u dětí s nezralým P-gp lékovým transportérem. Věk zralosti transportéru nelze určit (viz body 5.2 a 5.3), proto je Rasilamlo kontraindikován u dětí od narození do 2 let, a nemá se používat u dětí ve věku od 2 do 6 let.

K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti aliskirenu z farmakokinetické studie u 39 dětí s hypertenzí ve věku od 6 do 18 let (viz body 4.8 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce přípravku Rasilamlo

Pro přípravek Rasilamlo nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými léčivými přípravky. Proto jsou v tomto bodě uvedeny informace o interakcích s jinými léčivými přípravky, které jsou pro jednotlivé léčivé látky přípravku známe.

Společné podání aliskirenu a amlodipinu zdravým dobrovolníkům nezpůsobuje významné změny koncentrací v ustáleném stavu (AUC), ani maximálních koncentrací (C_{max}) jednotlivých složek.

Informace o interakcích aliskirenu

Kontraindikované (viz bod 4.3)

- *Silné inhibitory P-gp*

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučené (viz bod 4.2)

- *Ovocná šťáva a nápoje obsahující rostlinné extrakty*

Podání ovocné šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání grapefruitové šťávy s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61 % a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38 %. Při současném podání aliskirenu 150 mg s pomerančovou šťávou došlo ke snížení AUC aliskirenu o 62% a s jablečnou šťávou došlo ke snížení AUC aliskirenu o 63%. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že komponenty ovocné šťávy inhibují polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být ovocná šťáva podávána současně s přípravkem Rasilamlo. Vliv nápojů obsahujících rostlinné extrakty (včetně bylinných čajů), na absorpci aliskirenu nebyl zkoumán. Nicméně, látky potenciálně inhibující polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu, jsou rozsáhle obsaženy v ovoci, zelenině a mnoha dalších rostlinných produktech. Proto se přípravek Rasilamlo nemá užívat s nápoji s obsahem rostlinných extraktů, včetně bylinných čajů.

Duální blokáda RAAS s aliskirenem, ARB nebo ACEI

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACEI, ARB nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Nutná obezřetnost při současném podání

- *Interakce P-gp*

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu (viz bod 5.2). Rifampicin, který je induktorem P-gp, redukoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu průměrně o 50 %. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou proto snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a inhibitory P-gp mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

- *Středně silné inhibitory P-gp*

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76 %, respektive 97 % zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích sledován jako dobře tolerovaný.

Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižuje exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku*

Současné podávání jiných látek, ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin), může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost.

- *Nesteroidní antirevmatika (NSAID)*

Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, mohou NSAID snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání kombinace aliskirenu s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

- *Furosemid a torasemid*

Současné perorální podání aliskirenu a furosemidu nemělo vliv na farmakokinetiku aliskirenu, ale snižovalo expozici furosemidu o 20-30% (vliv aliskirenu na furosemid podávaný intramuskulárně nebo intravenózně nebyl zkoumán). Po opakovaných dávkách furosemidu (60 mg/den) podávaných současně s aliskirenem (300 mg/den) pacientům se srdečním selháním došlo ke snížení vylučování sodíku močí a redukci objemu moči během prvních 4 hodin o 31%, respektive 24%, v porovnání se samotným furosemidem. Průměrná hmotnost pacientů současně léčených furosemidem a 300 mg aliskirenu (84,6 kg) byla vyšší než hmotnost pacientů léčených samotným furosemidem (83,4 kg). Menší změny ve farmakokinetice a účinnosti furosemidu byly pozorovány u aliskirenu 150 mg/den.

Dostupné klinické údaje nenaznačují, že při souběžném podávání aliskirenu byly použity vyšší dávky torasemidu. Je známo, že vylučování torasemidu ledvinami je zprostředkováno organickými aniontovými transportéry (OAT). Aliskiren je jen minimálně vylučován ledvinami, a to pouze 0,6% dávky aliskirenu v moči po perorálním podání (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u aliskirenu bylo prokázáno, že je substrátem pro organický anionty transponující polypeptid 1A2 (OATP1A2) (viz interakce s inhibitory organických anionty transportujících polypeptidů (OATP) je zde potenciál aliskirenu snížit expozici torasemidu v plazmě interferencí do absorpčního procesu.

U pacientů léčených současně aliskirenem a furosemidem per os nebo torasemidem se proto doporučuje sledování účinků furosemidu nebo torasemidu při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu, torasemidu nebo aliskirenu, aby se zabránilo změnám objemu extracelulární tekutiny a možné nadměrné objemové zátěži (viz bod 4.4).

- *Warfarin*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

- *Interakce s jídlem*

Potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci aliskirenu (viz bod 4.2). Dostupné klinické údaje nenaznačují aditivní účinek různých typů potravin a / nebo nápojů, nicméně potenciální snížení biologické dostupnosti aliskirenu v důsledku tohoto aditivního účinku nebylo sledováno, a proto nemůže být vyloučeno. Je třeba se vyhnout současnému podávání aliskirenu s ovocnou šťávou nebo nápoji obsahující rostlinné extrakty, včetně bylinných čajů.

Bez interakcí

- Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích s aliskirenem a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrát a hydrochlorothiazid.
- Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem (↓28 %), amlodipinem (↑29 %) nebo cimetidinem (↑19 %) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v C_{max} nebo AUC aliskirenu. Při podávání s atorvastatinem se AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání aliskirenu nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro aliskiren a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.
- Aliskiren může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

Interakce CYP450

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

Substráty nebo slabé inhibitory P-gp

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenolem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50%. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost aliskirenu. Induktory P-gp (třezalka, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost aliskirenu snižovat.

Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s ovocnou šťávou).

Informace o interakcích amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Při současném podávání je nutná opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

Induktory CYP3A4

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.

Grapefruitová šťáva

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

- *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů se sklonem ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertemie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

- Účinky amlodipinu na snižování krevního tlaku se sčítají s účinky jiných antihypertenziv na krevní tlak.
- Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

Žádné interakce

- V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu ani cyklosporinů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Lékařští odborníci, kteří předepisují Rasilamlo, by měli ženy ve fertilním věku informovat o potenciálním riziku terapie během těhotenství. Vzhledem k tomu, že přípravek Rasilamlo by neměl být podáván ženám, které plánují otěhotnět, je doporučena včasná změna terapie na jiné antihypertenzivum dostatečně dlouho před plánovaným početím.

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na RAAS však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na RAAS, aliskiren by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3).

Bezpečnost amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena. Reprodukční studie u potkanů s dávkami 50krát většími než maximální doporučené dávky u člověka neprokázaly kromě opožděného porodu a prodloužené doby porodu žádnou toxicitu (viz bod 5.3). Použití v těhotenství je doporučeno jen v tom případě, že není známa žádná bezpečnější alternativa nebo pokud onemocnění samotné představuje větší riziko pro matku a plod.

Rasilamlo by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Rasilamlo je během druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud dojde během terapie ke zjištění těhotenství, léčba přípravkem Rasilamlo musí být co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda se aliskiren a/nebo amlodipin vylučují do lidského mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Vzhledem k tomu, že existují pouze nedostatečné/omezené informace o vylučování aliskirenu a amlodipinu do lidského či zvířecího mateřského mléka, není možné riziko pro novorozence/kojence vyloučit. Z tohoto důvodu se podávání přípravku Rasilamlo kojícím ženám nedoporučuje.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Rasilamlo.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Rasilamlo nejsou k dispozici.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Fertilita potkanů nebyla při podávání aliskirenu v dávkách až 250 mg/kg/den ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se musí myslet na to, že při léčbě přípravkem Rasilamlo se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající Rasilamlo trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být jeho reakční schopnost snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Níže uvedený bezpečnostní profil přípravku Rasilamlo je založen na klinických studiích provedených s přípravkem Rasilamlo a na známých bezpečnostních profilech jednotlivých složek tohoto přípravku, aliskirenu a amlodipinu. Informace týkající se bezpečnosti přípravku Rasilamlo u pacientů nad 75 let věku jsou omezené.

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Rasilamlo jsou hypotenze a periferní edém. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Rasilamlo (aliskiren a amlodipin) a zahrnuté v tabulkovém seznamu nežádoucích účinků se mohou objevit též u přípravku Rasilamlo.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti výskytu, od nejčastějších, podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Rasilamlo nebo v monoterapii s jedním nebo oběma ze dvou složek jsou uvedeny v následující tabulce. Pokud je nežádoucí účinek pozorován u více než jedné složky fixní kombinace, je v následující tabulce uvedena nejvyšší frekvence.

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné	Leukopenie ^{am} , trombocytopenie ^{am}
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktické reakce ^a , reakce z přecitlivělosti ^a
Velmi vzácné	Alergická reakce ^{am}
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Hyperglykémie ^{am}
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Nespavost ^{am} , změny nálady (včetně úzkosti) ^{am} , deprese ^{am}
Vzácné	Zmatenost ^{am}

Poruchy nervového systému	
Časté	Ospalost ^{am} , bolest hlavy (zvláště na počátku terapie) ^{am}
Méně časté	Třes ^{am} , poruchy chuti ^{am} , synkopy ^{am} , hypoestezie ^{am} , parestezie ^{am}
Velmi vzácné	Hypertonus ^{am} , periferní neuropatie ^{am}
Poruchy oka	
Méně časté	Poruchy zraku (včetně diplopie) ^{am}
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinnitus ^{am}
Není známo	Závratě ^a
Srdeční poruchy	
Časté	Závratě ^{a,am} , palpitace ^{a,am} , periferní edém ^{c,a,am*}
Velmi časté	Infarkt myokardu ^{am} , arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní) ^{am}
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka ^{am} , hypotenze ^{c,a,am}
Velmi vzácné	Vaskulitida ^{am}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Dušnost ^{a,am} , rýma ^{am} , kašel ^{a,am}
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem ^a , bolest břicha ^{am} , nevolnost ^{a,am}
Méně časté	Zvracení ^{a,am} , dyspepsie ^{am} , změny stolice (včetně průjmu a zácpy) ^{am} , sucho v ústech ^{am}
Velmi vzácné	Pankreatitida ^{am} , gastritida ^{am} , gingivální hyperplazie ^{am}
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Hepatitida ^{a,am} , žloutenka ^{a,am} , zvýšení jaterních enzymů (většinou související s cholestázou) ^{am}
Není známo	Onemocnění jater ^{a,**} , selhání jater ^{a,***}
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), syndromu Stevens Johnson ^a , včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) ^a , reakce sliznice úst ^a , vyrážka ^{a,am} , svědění ^{a,am} , kopřivka ^{a,am} , alopecie ^{am} , purpura ^{am} , změny barvy kůže ^{am} , nadměrné pocení ^{am} , exantém ^{am}
Vzácné	Angioedém ^a , erytém ^a
Velmi vzácné	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativní dermatitida ^{am} , Stevens-Johnsonův syndrom ^{am} , Quinckeho edém ^{am} , fotosenzitivita ^{am}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	Bolesti kloubů ^{a,am} , otok kotníků ^{a,am}
Méně časté	Bolesti svalů ^{am} , svalové křeče ^{am} , bolesti zad ^{am}
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Aktuální renální selhání ^a , porucha funkce ledvin ^a , poruchy močení ^{am} , noční močení ^{am} , zvýšená četnost močení ^{am}
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Impotence ^{am} , gynekomastie ^{am}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava ^{am}
Méně časté	Bolest na hrudi ^{am} , astenie ^{am} , bolest ^{am} , malátnost ^{am}

Vyšetření	
Časté	Hyperkalémie ^a
Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy ^a , přírůstek hmotnosti ^{am} , úbytek hmotnosti ^{am}
Vzácné	Pokles hemoglobinu ^a , snížený hematokrit ^a , zvýšení krevního kreatininu ^a
Není známo	Hyponatremie ^a

^c Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Rasilamlo

^a Nežádoucí účinky pozorované u monoterapie s aliskirenem

^{am} Nežádoucí účinky pozorované u monoterapie s amlodipinem

* Periferní edém je známý, na dávce závislý nežádoucí účinek amlodipinu a byl též hlášen při podávání aliskirenu po uvedení na trh. V klinických studiích byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem přípravku Rasilamlo periferní edém, který se vyskytoval s nižší nebo stejnou frekvencí jako při podávání odpovídající dávky amlodipinu, ale s vyšší frekvencí než u aliskirenu.

** V ojedinělých případech jaterního onemocnění s klinickými příznaky a laboratorními důkazy výraznější poruchy funkce jater.

*** Včetně jednoho případu 'fulminantního selhání jater' hlášeného po uvedení na trh, u něhož nemohla být vyloučena příčinná souvislost s aliskirenem.

Doplňkové informace o jednotlivých složkách

Nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny při podávání jednotlivých složek přípravku, se mohou při podávání přípravku Rasilamlo objevit, přestože nebyly v klinických studiích pozorovány.

Aliskiren

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Během léčby aliskirenem se vyskytly reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktických reakcí a angioedému.

V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem vyskytl vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaků, které mu nasvědčují (otok obličeje, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly taktéž hlášeny ve sledování po uvedení přípravku na trh. U řady těchto pacientů byl výskyt angioedému nebo jeho příznaků anamnesticky znám. V některých případech se jednalo o příznaky následující po podání jiných léčivých přípravků, které mohou angioedém také způsobovat, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčující alergické reakci/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musejí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Laboratorní nálezy

V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním aliskirenu méně často. V klinických studiích neměl aliskiren u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly na lačno, glukózu na lačno nebo kyselinu močovou.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných léčebných přípravků působících na RAAS, např. u ACE inhibitorů a blokátorů angiotensinových receptorů (ARB).

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

Pediatrická populace

S odvoláním na omezené množství bezpečnostních údajů dostupných z farmakokinetických studií u 39 hypertenzních dětí ve věku 6-17 let léčených aliskirenem lze očekávat podobnou četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u hypertenzivních dospělých. Co se týče ostatních blokátorů RAAS, běžným nežádoucím účinkem u dětí léčených aliskirenem je bolest hlavy.

Amlodipin

Byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidového syndromu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejsou známy žádné případy předávkování přípravkem Rasilamlo. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování přípravkem Rasilamlo by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem aliskirenu a amlodipinu.

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování aliskirenem by byla hypotenze související s jeho antihypertenzním účinkem.

Dostupné údaje naznačují, že předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Po podání amlodipinu byla hlášena výrazná a dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku končícího úmrtím.

Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze po podání přípravku Rasilamlo musí být zahájena podpurná léčba.

Klinicky významná hypotenze způsobená předávkováním amlodipinem vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu včetně časté monitorace srdečních a dýchacích funkcí, elevace končetin a kontroly cirkulačního objemu a množství vylučované moči.

Pokud není známa žádná kontraindikace, může být pro obnovení cévního tonu a krevního tlaku vhodné podání vazokonstriktoru. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro reverzi účinků blokátorů kalciových kanálů.

V některých případech může být vhodné provést výplach žaludku. Podáním aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům do dvou hodin po požití amlodipinu 10 mg došlo ke snížení absorpce amlodipinu.

Vzhledem k vysokému navázání na proteiny není pravděpodobné, že by amlodipin mohl být odstraněn hemodialýzou.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu, ATC kód: C09XA53

Rasilamlo kombinuje dvě sloučeniny s komplementárními antihypertenzními účinky pro úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí. Aliskiren patří do třídy přímých inhibitorů reninu, amlodipin patří do třídy antagonistů kalcia.

Rasilamlo

Použití kombinované terapie aliskirenem a amlodipinem vychází z účinků těchto léčivých látek na rozdílné, ale komplementární systémy regulace krevního tlaku. Blokátory kalciových kanálů zabraňují vstupu kalcia do buněk hladkého svalu cévní stěny. Tím brání kontrakci těchto svalů a vazokonstrikci. Inhibitory reninu potlačují jeho enzymatickou aktivitu a tím brání vzniku angiotenzinu II, hlavního efektoru renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Angiotensin II způsobuje vazokonstrikci a reabsorpci sodíku a vody. Tím amlodipin přímo inhibuje vazokonstrikci a snižuje cévní odpor, zatímco aliskiren tím, že snižuje tvorbu angiotenzinu II, také může bránit vazokonstrikci, současně ale posouvá vodní a sodíkové hospodářství směrem k zachování normotenze. Tento kombinovaný účinek aliskirenu a amlodipinu na tyto dva hlavní faktory regulující krevní tlak (vazokonstrikce a hypertenzní účinek systému RAAS), má za následek efektivnější antihypertenzní účinek, než jaký je popisován při podávání monoterapie.

Přípravek Rasilamlo byl zkoumán v mnoha aktivních a placebem kontrolovaných studiích a dlouhodobých studiích, které zahrnovaly celkem 5 570 pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí (diastolický krevní tlak mezi 90 mmHg a 109 mmHg).

Podání přípravku Rasilamlo jednou denně u pacientů s hypertenzí nedostatečně kompenzovanou monoterapií jednotlivými složkami vedlo k na dávce závislému snížení jak systolického, tak diastolického krevního tlaku.

Pokud byl přípravek Rasilamlo podáván pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samostatným podáním aliskirenu nebo amlodipinu, docházelo k výraznějšímu poklesu krevního tlaku po jednom týdnu léčby tímto přípravkem, než po léčbě jeho jednotlivými složkami, a submaximálního účinku bylo dosaženo po čtyřech týdnech léčby.

V randomizované studii s 820 pacienty, u kterých nedošlo při podávání 300 mg samotného aliskirenu k dostatečné klinické odpovědi, došlo po podání kombinace aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg k snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 18,0/13,1 mmHg, což bylo statisticky významně větší snížení než po podání 300 mg aliskirenu v monoterapii. Také kombinace dávky 300 mg/5 mg vykazovala statisticky významně větší snížení krevního tlaku než monoterapie aliskirenem 300 mg. V podskupině 584 pacientů vyvolalo podání kombinace aliskiren/amlodipin o síle 300 mg/5 mg nebo 300 mg/10 mg další snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 7,9/4,8 mmHg, resp. o 11,7/7,7 mmHg ve srovnání s podáním samotného aliskirenu 300 mg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako rozdíl v systolickém krevním tlaku ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Ve studii s 847 randomizovanými pacienty, u nichž byla odpověď na podávání amlodipinu 10 mg nedostatečná, dosáhla kombinovaná léčba aliskirenem/amlodipinem 150 mg/10 mg a 300 mg/10 mg snížení středních hodnot systolického/diastolického tlaku o 11,0/9,0 mmHg, resp. 14,4/11,0 mmHg, což bylo statisticky větší snížení než snížení tlaku, kterého bylo dosaženo při monoterapii amlodipinem 10 mg. V podskupině 549 pacientů vedlo podání kombinace aliskiren/amlodipin o síle 150 mg/10 mg nebo 300 mg/10 mg k dalšímu snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 4,0/2,2 mmHg, resp. o 7,6/4,7 mmHg ve srovnání s podáním samotného amlodipinu 10 mg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako rozdíl v systolickém krevním tlaku ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Ve studii s 545 randomizovanými pacienty, z kterých nedošlo k dostatečné odpovědi na terapii amlodipinem 5 mg, dosáhla kombinovaná léčba aliskirenem 150 mg/amlodipinem 5 mg většího snížení krevního tlaku než u pacientů pokračujících v léčbě amlodipinem 5 mg.

V osmítýdenní randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii s faktoriálním uspořádáním paralelních skupin s 1 688 randomizovanými pacienty s lehkou až středně těžkou hypertenzí došlo při podávání přípravku Rasilamlo 150 mg/5 mg až 300 mg/10 mg k na dávce závislému klinicky významnému snížení střední hodnoty krevního tlaku (systolický/diastolický) v rozmezí od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg ve srovnání s 15,4/10,2 mmHg při léčbě samotným aliskirenem 300 mg, 21,0/13,8 mmHg při léčbě amlodipinem 10 mg a 6,8/5,4 mmHg při podávání placebo v populaci pacientů s výchozí střední hodnotou krevního tlaku 157,3/99,7 mmHg. Tyto hodnoty byly statisticky významné oproti placebo a aliskirenu ve všech dávkách. Snížení krevního tlaku při léčbě kombinovaným přípravkem bylo zachováno po dobu 24 hodin (dávkový interval). V podskupině 1 069 pacientů vyvolalo podání přípravku Rasilamlo snížení střední hodnoty krevního tlaku (systolický/diastolický) mezi 20,6/13,6 mmHg a 24,2/17,3 mmHg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako systolický krevní tlak ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Bezpečnost přípravku Rasilamlo byla hodnocena ve studiích trvajících maximálně jeden rok.

Účinek přípravku Rasilamlo na mortalitu v důsledku všech kauzalit, mortalitu z kardiovaskulárních příčin, na kardiovaskulární morbiditu a poškození cílových orgánů není v současnosti znám.

V dokončených studiích byl přípravek Rasilamlo podáván více než 2 800 pacientům, včetně 372 pacientů, kteří ho užívali po dobu jednoho roku a déle. Léčba přípravkem Rasilamlo v dávkách až 300 mg/10 mg měla podobnou incidenci nežádoucích účinků jako jednotlivé složky přípravku v monoterapii. Incidence nežádoucích příhod nenaznačovala žádnou souvislost s pohlavím, věkem, tělesnou hmotností (BMI) nebo etnickou příslušností. U přípravku Rasilamlo se nevyskytly žádné specifické nežádoucí účinky, které by už nebyly známé v souvislosti s monoterpií jednotlivými složkami přípravku. Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované studii s 1 688 pacienty s mírným až středním stupněm hypertenze byla léčba přerušena z důvodu nežádoucí příhody s klinickým projevem u 1,7% pacientů léčených přípravkem Rasilamlo oproti 1,5% u pacientů léčených placebem.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotensinogenu na angiotensin I a snižuje hladiny angiotensinu I a angiotensinu II. Zatímco ostatní léčivé přípravky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotensin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současnosti znám.

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávce 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v časných ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg. 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, BMI a etnické příslušnosti. Aliskiren byl studován u 1 864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl aliskiren podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních léčivých přípravků, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil aliskiren systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním aliskirenu k diuretiku hydrochlorthiazidu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Aliskiren vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorthiazidem.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnáována s terapií ramipilem v 9-měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferiorností aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8-týdenní studii u 754 hypertenzních starších pacientů (≥ 65 let) a velmi starých osob (30 % ≥ 75 let) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených monoterapií aliskirenem. Hypotenze byla také méně častá (<1 %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36-týdenní studii u 820 subjektů s ischemickou dysfunkcí levé komory nebyly u aliskirenu v porovnání s placebem při současné standardní terapii pozorovány změny v remodelaci srdečních komor hodnocené jako objem levé srdeční komory na konci systoly.

Kombinovaná četnost kardiovaskulární smrti, hospitalizace pro srdeční selhání, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a resuscitované náhlé smrti byly podobné u aliskirenu i placeba. Nicméně u pacientů léčených aliskirenem byla v porovnání s placebem významně vyšší četnost hyperkalémie, hypotenze a poruch funkce ledvin.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR <60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Konečné výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cílový parametr 1,097 ve prospěch placeba (95,4 % interval spolehlivosti: 0,987, 1,218, oboustranné p=0,0787). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt nežádoucích příhod (38,2 % oproti 30,3 %). Zejména se zvýšila četnost renální dysfunkce (14,5 % oproti 12,4 %), hyperkalémie (39,1 % oproti 29,0 %), příhod se vztahem k hypotenzi (19,9 % oproti 16,3 %) a rozhodných parametrů mozkové mrtvice (3,4 % oproti 2,7 %). Zvýšená četnost mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Přidání aliskirenu 150 mg (a navýšení dávky na 300 mg pokud bylo tolerováno) ke konvenční léčbě, bylo hodnoceno ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované randomizované studii u 1639 pacientů se sníženou ejekční frakcí, hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání (třída NYHA III-IV), kteří byli na počátku studie hemodynamicky stabilní. Primárním cílem bylo stanovení kardiovaskulární mortality nebo rehospitalizace pro srdeční selhání během 6 měsíců, sekundární cílové parametry byly hodnoceny do 12 měsíců.

Studie neprokázala přínos při podání aliskirenu ke standardní léčbě akutního srdečního selhání a prokázala zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetes mellitus. Výsledky studie ukázaly nesignifikantní účinek aliskirenu s poměrem rizika 0,92 (95% interval spolehlivosti: 0,76 - 1,12; p=0,41, aliskiren oproti placebu). Různé léčebné účinky aliskirenu byly zaznamenány u celkové mortality do 12 měsíců v závislosti na přítomnosti diabetes mellitus. V podskupině pacientů s diabetes mellitus byla hodnota poměru rizik 1,64 ve prospěch placeba (95% interval spolehlivosti: 1,15 - 2,33), zatímco poměr rizik v podskupině pacientů bez diabetu byl 0,69 ve prospěch aliskirenu (95% interval spolehlivosti: 0,50-0,94), p-hodnota pro interakci = 0,0003. Zvýšený výskyt hyperkalémie (20,9% oproti 17,5%), poškození ledvin / renální selhání (16,6% oproti 12,1%) a hypotenze (17,1% oproti 12,6%) byl pozorován ve skupině aliskirenu ve srovnání s placebem a větší výskyt byl pacientů s diabetem.

Účinek aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobé účinnosti aliskirenu u pacientů se srdečním selháním.

Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojitě zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

Amlodipin

Amlodipinová složka Rasilamlo inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa.

Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vesoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení poměru glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na dp/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře a na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem současně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu ani atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo angínou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Bylo prokázáno, že amlodipin má pozitivní klinické účinky u pacientů s chronickou stabilní angiou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky prokázaným koronárním cévním onemocněním.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu by měly být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko budoucího vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Podávání u pacientů s hypertenzí

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, chlorthalidonu 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a vyšším, kteří byli sledováni po střední dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (>6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu <35 mg/dl nebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) $p=0,65$. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] $p<0,001$). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rasilamlo u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci esenciální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3%. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí C_{max} o 76 % a AUC o 67 %. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Transportéry

MDR1 / Mdr1a / 1b (P-gp) byl v preklinických studiích označen jako hlavní efluxní systém zapojený do intestinální absorpce a biliární exkrece aliskirenu.

Distribuce

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

Biotransformace a eliminace

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od linearity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii u 39 hypertenzních dětí léčených aliskirenem ve věku 6 až 17 let byla podávána denní dávka 2 mg/kg nebo 6 mg/kg aliskirenu ve formě granulí (3,125 mg), farmakokinetické parametry byly podobné těm u dospělých. Výsledky této studie nenaznačují, že by věk, tělesná hmotnost nebo pohlaví měly jakýkoli významný vliv na systémovou expozici aliskirenu (viz bod 4.2).

Výsledky in vitro studie MDR1 na lidské tkáni naznačují, že zraní transportéru MDR1 (P-gp) je závislé na věku a typu tkáně. Byla pozorována vysoká inter-individuální variabilita hladin exprese mRNA (až 600-krát). Exprese MDR1 mRNA v játrech byla statisticky významně nižší ve vzorcích z plodů, novorozenců a kojenců do 23 měsíců.

Věk zralosti transportního systém nelze určit, proto je zde potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu u dětí s nezralým systémem MDR1 (P-gp) (viz "Transportéry" výše a body 4.2, 4.4 a 5.3).

Amlodipin

Absorpce

Po perorální aplikaci terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího léku je vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace

Amlodipin je intenzivně (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity, z nichž 10 % původní sloučeniny a 60 % metabolitů je vylučováno močí.

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů.

Linearita

V terapeutickém rozmezí dávek mezi 5 mg a 10 mg vykazuje amlodipin lineární farmakokinetiku.

Aliskiren/amlodipin

Po perorálním podání přípravku Rasilamlo je medián času do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace 3 hodiny u aliskirenu a 8 hodin u amlodipinu. Rychlost a míra absorpce přípravku Rasilamlo jsou při podání nalačno obdobné jako při podání aliskirenu nebo amlodipinu v monoterapii. Studie bioekvivalence při podání lehkého jídla nebyla pro přípravek Rasilamlo provedena.

Výsledek studie účinku potravy na rychlost a míru absorpce při podání standardního jídla s vysokým obsahem tuku a kombinované tablety s pevným obsahem 300 mg/10 mg ukázal, že jídlo snižuje rychlost i míru absorpce aliskirenu v kombinované tabletě podobnou měrou, jako při podávání aliskirenu v monoterapii. Stejně jako při podání amlodipinu v monoterapii nemělo jídlo na farmakokinetiku amlodipinu v kombinované tabletě žádný vliv.

Charakteristika u pacientů

Aliskiren

Aliskiren je u dospělých pacientů účinné antihypertenzivum při dávkování jednou denně bez ohledu na pohlaví, věk, BMI a etnickou příslušnost.

U starších osob (>65 let) je AUC o 50% vyšší než u mladých jedinců. Pohlaví, váha a etnická příslušnost nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a C_{max} aliskirenu po jednorázovém podání a v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není nutná úprava iniciační dávky (viz bod 4.2 a 4.4). Aliskiren se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podávání aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírným až závažným jaterním onemocněním signifikantně ovlivněna. Následně není u pacientů s mírným až závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

Amlodipin

Doba do dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u starších i mladších jedinců. U starších pacientů bývá clearance amlodipinu snižena, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a poločasu eliminace. Zvýšení AUC a poločasu eliminace u pacientů s městnavým srdečním selháním odpovídaly očekáváním studie v této skupině pacientů (viz bod 4.4).

Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 hypertenzivních dětí ve věku od 1 do 17 let (s 34 pacienty ve věku 6 až 12 let a 28 pacienty ve věku 13 až 17 let) léčených amlodipinem 1,25 až 20 mg podávaných jednou nebo dvakrát denně. U dětí od 6 do 12 let a u dospívajících 13-17 let věku byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5, respektive 27,4 l/hod u mužského pohlaví a 16,4, respektive 21,3 l/hod u ženského pohlaví. Mezi jednotlivými subjekty byla pozorována značná variabilita v expozici. Data u dětí do 6 let věku jsou omezená.

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin.

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s poruchou funkce jater byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o 40-60 %. Proto je u pacientů s poškozením jater nutná opatrnost.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Aliskiren

Kancerogenní potenciál byl hodnocen ve 2leté studii na potkanech a v 6měsíční studii u transgenních myši. Žádný kancerogenní potenciál nebyl zjištěn. U potkanů byl po dávce 1500 mg/kg/den nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cékální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Přestože má aliskiren známou dráždivost, bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenicity. Tato stanovení zahrnovala testy *in vitro* na bakteriálních a savčích buňkách a *in vivo* stanovení na potkanech.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily žádný důkaz embryonální toxicity nebo teratogenicity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatální ani postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Farmakologické studie bezpečnosti neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

Studie u juvenilních zvířat

Studie toxicity opakovaného podávání byla provedena u juvenilních potkanů 8 dnů post-partum po dobu 4 týdnů při podávání dávek aliskirenu 30, 100 nebo 300 mg / kg / den. Byla pozorována vysoká akutní mortalita (do několika hodin) a závažná morbidita u dávek 100 a 300 mg / kg / den (2,3- a 6,8 - násobek maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) na základě mg / m² za předpokladu 60-ti kg hmotnosti dospělého pacienta) bez stanovení příčiny úmrtí a bez známek nebo prodromálních symptomů. Poměr smrtelné dávky 100 mg / kg / den a dávky bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) 30 mg / kg / den je neočekávaně nízký.

Další studie toxicity po opakovaných dávkách byla provedena u juvenilních potkanů 14 dní post-partum po dobu 8 týdnů s dávkováním aliskirenu 30, 100 nebo 300 mg / kg / den. Zpožděná úmrtnost byla pozorována u dávky 300 mg / kg / den (8,5-násobek MRHD na základě mg / m² za předpokladu, 60-ti kg hmotnosti dospělého pacienta), bez stanovené příčiny úmrtí.

U přežívajících juvenilních potkanů nebyl pozorován žádný efekt na chování nebo reprodukci.

Plazmatická expozice aliskirenu (AUC) u potkanů starých 8 dnů byla téměř 4-krát vyšší, než u potkanů starých 14 dnů u dávky 100 mg / kg / den. Expozice aliskirenu v plazmě u potkanů starých 14 dnů byla 85- a 387- krát vyšší než u dospělých potkanů starých 64 dnů.

Studie jednorázového podání byla provedena u juvenilních potkanů starých 14, 21, 24, 28, 31 nebo 36 dnů post-partum. Nebyla pozorována úmrtnost nebo významná toxicita. Plazmatická expozice byla přibližně 100- krát vyšší u potkanů starých 14 dnů a 3- krát vyšší u potkanů starých 21 dnů než u dospělých potkanů.

K ověření vztahů mezi věkem, expozicí aliskirenu a zrání exprese MDR1 a OATP2 u potkanů byla provedena mechanistická studie. Výsledky ukázaly, že vývojové změny expozice aliskirenu korelují s ontogenezí zrání transportéru v jejunu, játrech, ledvinách a mozku.

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u potkanů starých 8 až 28 dnů po intravenózním podání aliskirenu 3 mg / kg. Clearance aliskirenu vzrůstá v závislosti na věku. Clearance u potkanů starých 8 nebo 14 dnů byl podobná, ale v tomto věku představovala clearance jen asi 23% clearance potkanů starých 21 dnů a 16% clearance potkanů starých 28 dní.

Tyto studie ukazují, že nadměrná expozice aliskirenu (> 400-krát vyšší u 8 dní starých potkanů ve srovnání s dospělými potkany) a vysoká akutní toxicita u juvenilních potkanů je způsobena nezralým MDR1, což naznačuje, že u pediatrických pacientů s nezralým MDR1 existuje potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Amlodipin

Bezpečnostní údaje pro amlodipin jsou dobře stanoveny, jak klinicky, tak neklinicky.

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s léčivou látkou související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Rasilamlo

Preklinické studie bezpečnosti ukázaly, že kombinace aliskirenu a amlodipinu byla u potkanů dobře tolerována. Nálezy ve 2- a 13-týdenních studiích toxicity při perorálním podávání u potkanů odpovídaly těmto studiím provedeným s aliskirenem a amlodipinem, kde tyto jednotlivé látky byly podávány samostatně. Nebyly zjištěny žádné nové toxické účinky ani zvýšená závažnost toxických účinků jednotlivých složek přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Krosповidon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/PCTFE - Alu blistry:
18 měsíců

PA/Alu/PVC – Alu blistry:
18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56, 98 tablet
Vícečetné balení obsahuje 280 tablets (20 balení po 14)

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
Jedno balení obsahuje 30, 90 tablet
Jednodávkové balení (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 56x1 tablet
Vícečetné balení s jednodávkovými blistry (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 98x1 tablet
(2 balení po 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56 tablet
Vícečetné balení obsahuje 98 tablet (2 balení po 49) a 280 tablet (20 balení po 14)

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení nebo síly přípravku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/686/001-014

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. duben 2011

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách
Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 150 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutá konvexní oválná tableta se zkosenými hranami s potiskem „T7“ na jedné a „NVR“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rasilamlo je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven po podání samotného aliskirenu nebo samotného amlodipinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rasilamlo je jedna tableta denně.

Antihypertenzní účinek se projeví během 1 týdne a téměř maximálního účinku je dosaženo přibližně 4. týden. Pokud nedojde k úpravě krevního tlaku po 4 až 6 týdnech terapie, může být dávka titrována až na maximální dávku 300 mg aliskirenu/10 mg amlodipinu denně. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Přípravek Rasilamlo může být podáván s dalšími antihypertenzivy s výjimkou použití v kombinaci s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Dávkování u pacientů s krevním tlakem nedostatečně upraveným monoterapií aliskirenem nebo amlodipinem

Rasilamlo 150 mg/10 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven podáváním samotného amlodipinu 10 mg nebo přípravku Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Pacientovi, u kterého se objevily nežádoucí účinky omezující dávku u kterékoli ze složek přípravku, může být podáván přípravek Rasilamlo s nižší dávkou této složky k dosažení podobných antihypertenzních účinků.

Může být doporučeno individuální vytitrování dávky obou jednotlivých složek přípravku předtím, než bude nasazena fixní kombinace. Pokud je to vhodné vzhledem ke klinickému stavu pacienta a v souladu s výše uvedeným dávkováním, je možné uvažovat o přímém přechodu z monoterapie na fixní kombinaci.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 89-60 ml/min/1,73 m², resp. 59-30 ml/min/1,73 m²) není nutné počáteční dávku upravovat (viz body 4.4 a 5.2). Rasilamlo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až střední jaterní nedostatečností nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma u amlodipinu. Farmakokinetika amlodipinu nebyla studována u těžké poruchy funkce jater, proto je při podávání přípravku Rasilamlo těmto pacientům nutné dbát zvýšené opatrnosti.

Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Zkušenosti s podáváním přípravku Rasilamlo jsou u těchto pacientů, zvláště u pacientů nad 75 let, omezené. Proto je u těchto pacientů nutno dbát zvýšené opatrnosti. Doporučená počáteční dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rasilamlo u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Rasilamlo je kontraindikován u dětí od narození do 2 let a z bezpečnostních důvodů se nemá podávat dětem ve věku od 2 do 6 let z důvodů potenciální nadměrné expozice aliskirenu (viz bod 4.3, 4.4, 5.2 a 5.3).

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Přípravek Rasilamlo se má užívat jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Nedoporučuje se současné podávání s ovocnými šťávami a/nebo s nápoji obsahujícími rostlinné výtažky (včetně bylinných čajů) (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo ostatní deriváty dihydropyridinu.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými inhibitory P-gp (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání Rasilamlo s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.5 a 5.1).
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Překážka ve výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.
- Děti od narození do věku 2 let (viz body 4.2 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Rasilamlo ukončena (viz bod 4.8).

Při podávání kterýchkoli antihypertensiv může výrazné snížení tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční vést k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Duální blokáda RAAS kombinací aliskirenu s ACEI nebo ARB se proto nedoporučuje. Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Srdeční selhání

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být pacientům s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Údaje o kardiovaskulární mortalitě a morbiditě při podávání aliskirenu pacientům se srdečním selháním nejsou k dispozici (viz bod 5.1).

Aliskiren je nutné užívat s obezřetností u pacientů se srdečním selháním léčených furosemidem nebo torasemidem (viz bod 4.5).

Riziko symptomatické hypotenze

Po zahájení léčby přípravkem Rasilamlo by se mohla objevit symptomatická hypotenze v následujících případech:

- Pacienti se značnou objemovou deplecí nebo pacienti s deplecí solí (t.j. ti, kteří užívají vysoké dávky diuretik) nebo
- Kombinované užívání aliskirenu u jiných látek působících na RAAS.

Objemová deplece a deplece solí by měla být upravena před podáním přípravku Rasilamlo nebo by léčba měla být zahájena pod přísným lékařským dohledem. Incidence hypotenze u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasilamlo v krátkodobých kontrolovaných klinických studiích byla nízká (0,2%).

Porucha funkce ledvin

V klinických studiích nebyl aliskiren zkoumán u pacientů s hypertenzí, kteří trpěli těžkou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ nebo 1,70 mg/dl u žen a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ nebo 2,00 mg/dl u mužů a/nebo GFR < 30 ml/min/1,73 m²), s dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Rasilamlo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných léčebných přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, pokud je přípravek Rasilamlo podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, prudkého nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

Po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

Porucha funkce jater

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku Rasilamlo pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako s jinými vasodilátatory je u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně, nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií indikována zvláštní opatrnost.

Stenóza renální arterie

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se podávání přípravku Rasilamlo pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u soliterní ledviny. Nicméně, stejně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, existuje zvýšené riziko renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. Proto je nutno u těchto pacientů postupovat s opatrností. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru) (viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba přípravkem Rasilamlo okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Pediatrická populace

Aliskiren je substrát pro P-glykoprotein P-gp, proto je zde potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu u dětí s nezralým P-gp lékovým transportérem. Věk zralosti transportéru nelze určit (viz body 5.2 a 5.3), proto je Rasilamlo kontraindikován u dětí od narození do 2 let, a nemá se používat u dětí ve věku od 2 do 6 let.

K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti aliskirenu z farmakokinetické studie u 39 dětí s hypertenzí ve věku od 6 do 18 let (viz body 4.8 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce přípravku Rasilamlo

Pro přípravek Rasilamlo nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými léčivými přípravky. Proto jsou v tomto bodě uvedeny informace o interakcích s jinými léčivými přípravky, které jsou pro jednotlivé léčivé látky přípravku známe.

Společné podání aliskirenu a amlodipinu zdravým dobrovolníkům nezpůsobuje významné změny koncentrací v ustáleném stavu (AUC), ani maximálních koncentrací (C_{\max}) jednotlivých složek.

Informace o interakcích aliskirenu

Kontraindikované (viz bod 4.3)

- *Silné inhibitory P-gp*

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{\max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{\max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučené (viz bod 4.2)

- *Ovocná šťáva a nápoje obsahující rostlinné extrakty*

Podání ovocné šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{\max} aliskirenu. Při současném podání grapefruitové šťávy s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61 % a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38 %. Při současném podání aliskirenu 150 mg s pomerančovou šťávou došlo ke snížení AUC aliskirenu o 62% a s jablečnou šťávou došlo ke snížení AUC aliskirenu o 63%. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že komponenty ovocné šťávy inhibují polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být ovocná šťáva podávána současně s přípravkem Rasilamlo. Vliv nápojů obsahujících rostlinné extrakty (včetně bylinných čajů), na absorpci aliskirenu nebyl zkoumán. Nicméně, látky potenciálně inhibující polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu, jsou rozsáhle obsaženy v ovoci, zelenině a mnoha dalších rostlinných produktech. Proto se přípravek Rasilamlo nemá užívat s nápoji s obsahem rostlinných extraktů, včetně bylinných čajů.

Duální blokáda RAAS s aliskirenem, ARB nebo ACEi

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACEI, ARB nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Nutná obezřetnost při současném podání

- *Interakce P-gp*

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu (viz bod 5.2). Rifampicin, který je induktorem P-gp, redukoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu průměrně o 50 %. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou proto snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a inhibitory P-gp mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

- *Středně silné inhibitory P-gp*

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76 %, respektive 97 % zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích sledován jako dobře tolerovaný.

Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižuje exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku*

Současné podávání jiných látek, ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin), může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost.

- *Nesteroidní antirevmatika (NSAID)*

Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, mohou NSAID snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání kombinace aliskirenu s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

- *Furosemid a torasemid*

Současné perorální podání aliskirenu a furosemidu nemělo vliv na farmakokinetiku aliskirenu, ale snižovalo expozici furosemidu o 20-30% (vliv aliskirenu na furosemid podávaný intramuskulárně nebo intravenózně nebyl zkoumán). Po opakovaných dávkách furosemidu (60 mg/den) podávaných současně s aliskirenem (300 mg/den) pacientům se srdečním selháním došlo ke snížení vylučování sodíku močí a redukci objemu moči během prvních 4 hodin o 31%, respektive 24%, v porovnání se samotným furosemidem. Průměrná hmotnost pacientů současně léčených furosemidem a 300 mg aliskirenu (84,6 kg) byla vyšší než hmotnost pacientů léčených samotným furosemidem (83,4 kg). Menší změny ve farmakokinetice a účinnosti furosemidu byly pozorovány u aliskirenu 150 mg/den.

Dostupné klinické údaje nenaznačují, že při souběžném podávání aliskirenu byly použity vyšší dávky torasemidu. Je známo, že vylučování torasemidu ledvinami je zprostředkováno organickými aniontovými transportéry (OAT). Aliskiren je jen minimálně vylučován ledvinami, a to pouze 0,6% dávky aliskirenu v moči po perorálním podání (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u aliskirenu bylo prokázáno, že je substrátem pro organický anionty transponující polypeptid 1A2 (OATP1A2) (viz interakce s inhibitory organických anionty transportujících polypeptidů (OATP) je zde potenciál aliskirenu snížit expozici torasemidu v plazmě interferencí do absorpčního procesu.

U pacientů léčených současně aliskirenem a furosemidem per os nebo torasemidem se proto doporučuje sledování účinků furosemidu nebo torasemidu při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu, torasemidu nebo aliskirenu, aby se zabránilo změnám objemu extracelulární tekutiny a možné nadměrné objemové zátěži (viz bod 4.4).

- *Warfarin*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

- *Interakce s jídlem*

Potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci aliskirenu (viz bod 4.2). Dostupné klinické údaje nenaznačují aditivní účinek různých typů potravin a / nebo nápojů, nicméně potenciální snížení biologické dostupnosti aliskirenu v důsledku tohoto aditivního účinku nebylo sledováno, a proto nemůže být vyloučeno. Je třeba se vyhnout současnému podávání aliskirenu s ovocnou šťávou nebo nápoji obsahující rostlinné extrakty, včetně bylinných čajů.

Bez interakcí

- Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích s aliskirenem a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrát a hydrochlorothiazid.
- Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem (↓28 %), amlodipinem (↑29 %) nebo cimetidinem (↑19 %) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v C_{max} nebo AUC aliskirenu. Při podávání s atorvastatinem se AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání aliskirenu nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro aliskiren a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.
- Aliskiren může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

Interakce CYP450

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

Substráty nebo slabé inhibitory P-gp

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenolem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50%. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost aliskirenu. Induktory P-gp (třezalka, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost aliskirenu snižovat.

Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s ovocnou šťávou).

Informace o interakcích amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Při současném podávání je nutná opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

Induktory CYP3A4

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.

Grapefruitová šťáva

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

- *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů se sklonem ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertemie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

- Účinky amlodipinu na snižování krevního tlaku se sčítají s účinky jiných antihypertenziv na krevní tlak.
- Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

Žádné interakce

- V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu ani cyklosporinů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Lékařští odborníci, kteří předepisují Rasilamlo, by měli ženy ve fertilním věku informovat o potenciálním riziku terapie během těhotenství. Vzhledem k tomu, že přípravek Rasilamlo by neměl být podáván ženám, které plánují otěhotnět, je doporučena včasná změna terapie na jiné antihypertenzivum dostatečně dlouho před plánovaným početím.

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na RAAS však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na RAAS, aliskiren by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3).

Bezpečnost amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena. Reprodukční studie u potkanů s dávkami 50krát většími než maximální doporučené dávky u člověka neprokázaly kromě opožděného porodu a prodloužené doby porodu žádnou toxicitu (viz bod 5.3). Použití v těhotenství je doporučeno jen v tom případě, že není známa žádná bezpečnější alternativa nebo pokud onemocnění samotné představuje větší riziko pro matku a plod.

Rasilamlo by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Rasilamlo je během druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud dojde během terapie ke zjištění těhotenství, léčba přípravkem Rasilamlo musí být co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda se aliskiren a/nebo amlodipin vylučují do lidského mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Vzhledem k tomu, že existují pouze nedostatečné/omezené informace o vylučování aliskirenu a amlodipinu do lidského či zvířecího mateřského mléka, není možné riziko pro novorozence/kojence vyloučit. Z tohoto důvodu se podávání přípravku Rasilamlo kojícím ženám nedoporučuje.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Rasilamlo.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Rasilamlo nejsou k dispozici.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Fertilita potkanů nebyla při podávání aliskirenu v dávkách až 250 mg/kg/den ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se musí myslet na to, že při léčbě přípravkem Rasilamlo se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající Rasilamlo trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být jeho reakční schopnost snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Níže uvedený bezpečnostní profil přípravku Rasilamlo je založen na klinických studiích provedených s přípravkem Rasilamlo a na známých bezpečnostních profilech jednotlivých složek tohoto přípravku, aliskirenu a amlodipinu. Informace týkající se bezpečnosti přípravku Rasilamlo u pacientů nad 75 let věku jsou omezené.

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Rasilamlo jsou hypotenze a periferní edém. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Rasilamlo (aliskiren a amlodipin) a zahrnuté v tabulkovém seznamu nežádoucích účinků se mohou objevit též u přípravku Rasilamlo.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti výskytu, od nejčastějších, podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Rasilamlo nebo v monoterapii s jedním nebo oběma ze dvou složek jsou uvedeny v následující tabulce. Pokud je nežádoucí účinek pozorován u více než jedné složky fixní kombinace, je v následující tabulce uvedena nejvyšší frekvence.

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné	Leukopenie ^{am} , trombocytopenie ^{am}
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktické reakce ^a , reakce z přecitlivělosti ^a
Velmi vzácné	Alergická reakce ^{am}
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Hyperglykémie ^{am}
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Nespavost ^{am} , změny nálady (včetně úzkosti) ^{am} , deprese ^{am}
Vzácné	Zmatenost ^{am}

Poruchy nervového systému	
Časté	Ospalost ^{am} , bolest hlavy (zvláště na počátku terapie) ^{am}
Méně časté	Třes ^{am} , poruchy chuti ^{am} , synkopy ^{am} , hypoestezie ^{am} , parestezie ^{am}
Velmi vzácné	Hypertonus ^{am} , periferní neuropatie ^{am}
Poruchy oka	
Méně časté	Poruchy zraku (včetně diplopie) ^{am}
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinnitus ^{am}
Není známo	Závratě ^a
Srdeční poruchy	
Časté	Závratě ^{a,am} , palpitace ^{a,am} , periferní edém ^{c,a,am*}
Velmi časté	Infarkt myokardu ^{am} , arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní) ^{am}
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka ^{am} , hypotenze ^{c,a,am}
Velmi vzácné	Vaskulitida ^{am}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Dušnost ^{a,am} , rýma ^{am} , kašel ^{a,am}
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem ^a , bolest břicha ^{am} , nevolnost ^{a,am}
Méně časté	Zvracení ^{a,am} , dyspepsie ^{am} , změny stolice (včetně průjmu a zácpy) ^{am} , sucho v ústech ^{am}
Velmi vzácné	Pankreatitida ^{am} , gastritida ^{am} , gingivální hyperplazie ^{am}
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Hepatitida ^{a,am} , žloutenka ^{a,am} , zvýšení jaterních enzymů (většinou související s cholestázou) ^{am}
Není známo	Onemocnění jater ^{a,**} , selhání jater ^{a,***}
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), syndromu Stevens Johnson ^a , včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) ^a , reakce sliznice úst ^a , vyrážka ^{a,am} , svědění ^{a,am} , kopřivka ^{a,am} , alopecie ^{am} , purpura ^{am} , změny barvy kůže ^{am} , nadměrné pocení ^{am} , exantém ^{am}
Vzácné	Angioedém ^a , erytém ^a
Velmi vzácné	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativní dermatitida ^{am} , Stevens-Johnsonův syndrom ^{am} , Quinckeho edém ^{am} , fotosenzitivita ^{am}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	Bolesti kloubů ^{a,am} , otok kotníků ^{a,am}
Méně časté	Bolesti svalů ^{am} , svalové křeče ^{am} , bolesti zad ^{am}
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Aktuální renální selhání ^a , porucha funkce ledvin ^a , poruchy močení ^{am} , noční močení ^{am} , zvýšená četnost močení ^{am}
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Impotence ^{am} , gynekomastie ^{am}

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava ^{am}
Méně časté	Bolest na hrudi ^{am} , astenie ^{am} , bolest ^{am} , malátnost ^{am}
Vyšetření	
Časté	Hyperkalémie ^a
Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy ^a , přírůstek hmotnosti ^{am} , úbytek hmotnosti ^{am}
Vzácné	Pokles hemoglobinu ^a , snížený hematokrit ^a , zvýšení krevního kreatininu ^a
Není známo	Hyponatremie ^a

^c Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Rasilamlo

^a Nežádoucí účinky pozorované u monoterapie s aliskirenem

^{am} Nežádoucí účinky pozorované u monoterapie s amlodipinem

* Periferní edém je známý, na dávce závislý nežádoucí účinek amlodipinu a byl též hlášen při podávání aliskirenu po uvedení na trh. V klinických studiích byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem přípravku Rasilamlo periferní edém, který se vyskytoval s nižší nebo stejnou frekvencí jako při podávání odpovídající dávky amlodipinu, ale s vyšší frekvencí než u aliskirenu.

** V ojedinělých případech jaterního onemocnění s klinickými příznaky a laboratorními důkazy výraznější poruchy funkce jater.

*** Včetně jednoho případu 'fulminantního selhání jater' hlášeného po uvedení na trh, u něhož nemohla být vyloučena příčinná souvislost s aliskirenem.

Doplňkové informace o jednotlivých složkách

Nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny při podávání jednotlivých složek přípravku, se mohou při podávání přípravku Rasilamlo objevit, přestože nebyly v klinických studiích pozorovány.

Aliskiren

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Během léčby aliskirenem se vyskytly reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktických reakcí a angioedému.

V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem vyskytl vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaků, které mu nasvědčují (otok obličeje, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly taktéž hlášeny ve sledování po uvedení přípravku na trh. U řady těchto pacientů byl výskyt angioedému nebo jeho příznaků anamnesticky znám. V některých případech se jednalo o příznaky následující po podání jiných léčivých přípravků, které mohou angioedém také způsobovat, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčující alergické reakci/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musejí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Laboratorní nálezy

V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním aliskirenu méně často. V klinických studiích neměl aliskiren u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly na lačno, glukózu na lačno nebo kyselinu močovou.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných léčebných přípravků působících na RAAS, např. u ACE inhibitorů a blokátorů angiotensinových receptorů (ARB).

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID.. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

Pediatrická populace

S odvoláním na omezené množství bezpečnostních údajů dostupných z farmakokinetických studií u 39 hypertenzních dětí ve věku 6-17 let léčených aliskirenem lze očekávat podobnou četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u hypertenzivních dospělých. Co se týče ostatních blokátorů RAAS, běžným nežádoucím účinkem u dětí léčených aliskirenem je bolest hlavy.

Amlodipin

Byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidového syndromu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejsou známy žádné případy předávkování přípravkem Rasilamlo. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování přípravkem Rasilamlo by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem aliskirenu a amlodipinu.

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování aliskirenem by byla hypotenze související s jeho antihypertenzním účinkem.

Dostupné údaje naznačují, že předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Po podání amlodipinu byla hlášena výrazná a dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku končícího úmrtím.

Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze po podání přípravku Rasilamlo musí být zahájena podpůrná léčba.

Klinicky významná hypotenze způsobená předávkováním amlodipinem vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu včetně časté monitorace srdečních a dýchacích funkcí, elevace končetin a kontroly cirkulačního objemu a množství vylučované moči.

Pokud není známa žádná kontraindikace, může být pro obnovení cévního tonu a krevního tlaku vhodné podání vazokonstriktoru. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro reverzi účinků blokátorů kalciových kanálů.

V některých případech může být vhodné provést výplach žaludku. Podáním aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům do dvou hodin po požití amlodipinu 10 mg došlo ke snížení absorpce amlodipinu.

Vzhledem k vysokému navázání na proteiny není pravděpodobné, že by amlodipin mohl být odstraněn hemodialýzou.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu, ATC kód: C09XA53

Rasilamlo kombinuje dvě sloučeniny s komplementárními antihypertenzními účinky pro úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí. Aliskiren patří do třídy přímých inhibitorů reninu, amlodipin patří do třídy antagonistů kalcia.

Rasilamlo

Použití kombinované terapie aliskirenem a amlodipinem vychází z účinků těchto léčivých látek na rozdílné, ale komplementární systémy regulace krevního tlaku. Blokátory kalciových kanálů zabraňují vstupu kalcia do buněk hladkého svalu cévní stěny. Tím brání kontrakci těchto svalů a vazokonstrikci. Inhibitory reninu potlačují jeho enzymatickou aktivitu a tím brání vzniku angiotenzinu II, hlavního efektoru renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Angiotensin II způsobuje vazokonstrikci a reabsorpci sodíku a vody. Tím amlodipin přímo inhibuje vazokonstrikci a snižuje cévní odpor, zatímco aliskiren tím, že snižuje tvorbu angiotenzinu II, také může bránit vazokonstrikci, současně ale posouvá vodní a sodíkové hospodářství směrem k zachování normotenze. Tento kombinovaný účinek aliskirenu a amlodipinu na tyto dva hlavní faktory regulující krevní tlak (vazokonstrikce a hypertenzní účinek systému RAAS), má za následek efektivnější antihypertenzní účinek, než jaký je popisován při podávání monoterapie.

Přípravek Rasilamlo byl zkoumán v mnoha aktivních a placebem kontrolovaných studiích a dlouhodobých studiích, které zahrnovaly celkem 5 570 pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí (diastolický krevní tlak mezi 90 mmHg a 109 mmHg).

Podání přípravku Rasilamlo jednou denně u pacientů s hypertenzí nedostatečně kompenzovanou monoterapií jednotlivými složkami vedlo k na dávce závislému snížení jak systolického, tak diastolického krevního tlaku.

Pokud byl přípravek Rasilamlo podáván pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samostatným podáním aliskirenu nebo amlodipinu, docházelo k výraznějšímu poklesu krevního tlaku po jednom týdnu léčby tímto přípravkem, než po léčbě jeho jednotlivými složkami, a submaximálního účinku bylo dosaženo po čtyřech týdnech léčby.

V randomizované studii s 820 pacienty, u kterých nedošlo při podávání 300 mg samotného aliskirenu k dostatečné klinické odpovědi, došlo po podání kombinace aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg k snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 18,0/13,1 mmHg, což bylo statisticky významně větší snížení než po podání 300 mg aliskirenu v monoterapii. Také kombinace dávky 300 mg/5 mg vykazovala statisticky významně větší snížení krevního tlaku než monoterapie aliskirenem 300 mg. V podskupině 584 pacientů vyvolalo podání kombinace aliskiren/amlodipin o síle 300 mg/5 mg nebo 300 mg/10 mg další snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 7,9/4,8 mmHg, resp. o 11,7/7,7 mmHg ve srovnání s podáním samotného aliskirenu 300 mg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako rozdíl v systolickém krevním tlaku ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Ve studii s 847 randomizovanými pacienty, u nichž byla odpověď na podávání amlodipinu 10 mg nedostatečná, dosáhla kombinovaná léčba aliskirenem/amlodipinem 150 mg/10 mg a 300 mg/10 mg snížení středních hodnot systolického/diastolického tlaku o 11,0/9,0 mmHg, resp. 14,4/11,0 mmHg, což bylo statisticky větší snížení než snížení tlaku, kterého bylo dosaženo při monoterapii amlodipinem 10 mg. V podskupině 549 pacientů vedlo podání kombinace aliskiren/amlodipin o síle 150 mg/10 mg nebo 300 mg/10 mg k dalšímu snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 4,0/2,2 mmHg, resp. o 7,6/4,7 mmHg ve srovnání s podáním samotného amlodipinu 10 mg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako rozdíl v systolickém krevním tlaku ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Ve studii s 545 randomizovanými pacienty, z kterých nedošlo k dostatečné odpovědi na terapii amlodipinem 5 mg, dosáhla kombinovaná léčba aliskirenem 150 mg/amlodipinem 5 mg většího snížení krevního tlaku než u pacientů pokračujících v léčbě amlodipinem 5 mg.

V osmítýdenní randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii s faktoriálním uspořádáním paralelních skupin s 1 688 randomizovanými pacienty s lehkou až středně těžkou hypertenzí došlo při podávání přípravku Rasilamlo 150 mg/5 mg až 300 mg/10 mg k na dávce závislému klinicky významnému snížení střední hodnoty krevního tlaku (systolický/diastolický) v rozmezí od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg ve srovnání s 15,4/10,2 mmHg při léčbě samotným aliskirenem 300 mg, 21,0/13,8 mmHg při léčbě amlodipinem 10 mg a 6,8/5,4 mmHg při podávání placebo v populaci pacientů s výchozí střední hodnotou krevního tlaku 157,3/99,7 mmHg. Tyto hodnoty byly statisticky významné oproti placebo a aliskirenu ve všech dávkách. Snížení krevního tlaku při léčbě kombinovaným přípravkem bylo zachováno po dobu 24 hodin (dávkový interval). V podskupině 1 069 pacientů vyvolalo podání přípravku Rasilamlo snížení střední hodnoty krevního tlaku (systolický/diastolický) mezi 20,6/13,6 mmHg a 24,2/17,3 mmHg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako systolický krevní tlak ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Bezpečnost přípravku Rasilamlo byla hodnocena ve studiích trvajících maximálně jeden rok.

Účinek přípravku Rasilamlo na mortalitu v důsledku všech kauzalit, mortalitu z kardiovaskulárních příčin, na kardiovaskulární morbiditu a poškození cílových orgánů není v současnosti znám.

V dokončených studiích byl přípravek Rasilamlo podáván více než 2 800 pacientům, včetně 372 pacientů, kteří ho užívali po dobu jednoho roku a déle. Léčba přípravkem Rasilamlo v dávkách až 300 mg/10 mg měla podobnou incidenci nežádoucích účinků jako jednotlivé složky přípravku v monoterapii. Incidence nežádoucích příhod nenaznačovala žádnou souvislost s pohlavím, věkem, tělesnou hmotností (BMI) nebo etnickou příslušností. U přípravku Rasilamlo se nevyskytly žádné specifické nežádoucí účinky, které by už nebyly známé v souvislosti s monoterpií jednotlivými složkami přípravku. Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované studii s 1 688 pacienty s mírným až středním stupněm hypertenze byla léčba přerušena z důvodu nežádoucí příhody s klinickým projevem u 1,7% pacientů léčených přípravkem Rasilamlo oproti 1,5% u pacientů léčených placebem.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotensinogenu na angiotensin I a snižuje hladiny angiotensinu I a angiotensinu II. Zatímco ostatní léčivé přípravky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotensin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současnosti znám.

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávce 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v časných ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg. 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, BMI a etnické příslušnosti. Aliskiren byl studován u 1 864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl aliskiren podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních léčivých přípravků, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil aliskiren systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním aliskirenu k diuretiku hydrochlorthiazidu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Aliskiren vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorthiazidem.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnáována s terapií ramipilem v 9-měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferiorností aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8-týdenní studii u 754 hypertenzních starších pacientů (≥ 65 let) a velmi starých osob (30 % ≥ 75 let) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených monoterapií aliskirenem. Hypotenze byla také méně častá (<1 %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36-týdenní studii u 820 subjektů s ischemickou dysfunkcí levé komory nebyly u aliskirenu v porovnání s placebem při současné standardní terapii pozorovány změny v remodelaci srdečních komor hodnocené jako objem levé srdeční komory na konci systoly.

Kombinovaná četnost kardiovaskulární smrti, hospitalizace pro srdeční selhání, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a resuscitované náhlé smrti byly podobné u aliskirenu i placeba. Nicméně u pacientů léčených aliskirenem byla v porovnání s placebem významně vyšší četnost hyperkalémie, hypotenze a poruch funkce ledvin.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR <60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Konečné výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cílový parametr 1,097 ve prospěch placeba (95,4 % interval spolehlivosti: 0,987, 1,218, oboustranné p=0,0787). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt nežádoucích příhod (38,2 % oproti 30,3 %). Zejména se zvýšila četnost renální dysfunkce (14,5 % oproti 12,4 %), hyperkalémie (39,1 % oproti 29,0 %), příhod se vztahem k hypotenzii (19,9 % oproti 16,3 %) a rozhodných parametrů mozkové mrtvice (3,4 % oproti 2,7 %). Zvýšená četnost mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Přidání aliskirenu 150 mg (a navýšení dávky na 300 mg pokud bylo tolerováno) ke konvenční léčbě, bylo hodnoceno ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované randomizované studii u 1639 pacientů se sníženou ejekční frakcí, hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání (třída NYHA III-IV), kteří byli na počátku studie hemodynamicky stabilní. Primárním cílem bylo stanovení kardiovaskulární mortality nebo rehospitalizace pro srdeční selhání během 6 měsíců, sekundární cílové parametry byly hodnoceny do 12 měsíců.

Studie neprokázala přínos při podání aliskirenu ke standardní léčbě akutního srdečního selhání a prokázala zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetes mellitus. Výsledky studie ukázaly nesignifikantní účinek aliskirenu s poměrem rizika 0,92 (95% interval spolehlivosti: 0,76 - 1,12; p=0,41, aliskiren oproti placebu). Různé léčebné účinky aliskirenu byly zaznamenány u celkové mortality do 12 měsíců v závislosti na přítomnosti diabetes mellitus. V podskupině pacientů s diabetes mellitus byla hodnota poměru rizik 1,64 ve prospěch placeba (95% interval spolehlivosti: 1,15 - 2,33), zatímco poměr rizik v podskupině pacientů bez diabetu byl 0,69 ve prospěch aliskirenu (95% interval spolehlivosti: 0,50-0,94), p-hodnota pro interakci = 0,0003. Zvýšený výskyt hyperkalémie (20,9% oproti 17,5%), poškození ledvin / renální selhání (16,6% oproti 12,1%) a hypotenze (17,1% oproti 12,6%) byl pozorován ve skupině aliskirenu ve srovnání s placebem a větší výskyt byl pacientů s diabetem.

Účinek aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobé účinnosti aliskirenu u pacientů se srdečním selháním.

Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojitě zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

Amlodipin

Amlodipinová složka Rasilamlo inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa.

Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vesoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení poměru glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na dp/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře a na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem současně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu ani atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo angínou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Bylo prokázáno, že amlodipin má pozitivní klinické účinky u pacientů s chronickou stabilní angiou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky prokázaným koronárním cévním onemocněním.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu by měly být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko budoucího vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Podávání u pacientů s hypertenzí

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, chlorthalidonu 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a vyšším, kteří byli sledováni po střední dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (>6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu <35 mg/dl nebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) $p=0,65$. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] $p<0,001$). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rasilamlo u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci esenciální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3%. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí C_{max} o 76 % a AUC o 67 %. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Transportéry

MDR1 / Mdr1a / 1b (P-gp) byl v preklinických studiích označen jako hlavní efluxní systém zapojený do intestinální absorpce a biliární exkrece aliskirenu.

Distribuce

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

Biotransformace a eliminace

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od linearitity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii u 39 hypertenzních dětí léčených aliskirenem ve věku 6 až 17 let byla podávána denní dávka 2 mg/kg nebo 6 mg/kg aliskirenu ve formě granulí (3,125 mg), farmakokinetické parametry byly podobné těm u dospělých. Výsledky této studie nenaznačují, že by věk, tělesná hmotnost nebo pohlaví měly jakýkoli významný vliv na systémovou expozici aliskirenu (viz bod 4.2).

Výsledky in vitro studie MDR1 na lidské tkáni naznačují, že zraní transportéru MDR1 (P-gp) je závislé na věku a typu tkáně. Byla pozorována vysoká inter-individuální variabilita hladin exprese mRNA (až 600-krát). Exprese MDR1 mRNA v játrech byla statisticky významně nižší ve vzorcích z plodů, novorozenců a kojenců do 23 měsíců.

Věk zralosti transportního systému nelze určit, proto je zde potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu u dětí s nezralým systémem MDR1 (P-gp) (viz "Transportéry" výše a body 4.2, 4.4 a 5.3).

Amlodipin

Absorpce

Po perorální aplikaci terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. In vitro studie s amlodipinem ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího léku je vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace

Amlodipin je intenzivně (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity, z nichž 10 % původní sloučeniny a 60 % metabolitů je vylučováno močí.

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů.

Linearita

V terapeutickém rozmezí dávek mezi 5 mg a 10 mg vykazuje amlodipin lineární farmakokinetiku.

Aliskiren/amlodipin

Po perorálním podání přípravku Rasilamlo je medián času do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace 3 hodiny u aliskirenu a 8 hodin u amlodipinu. Rychlost a míra absorpce přípravku Rasilamlo jsou při podání nalačno obdobné jako při podání aliskirenu nebo amlodipinu v monoterapii. Studie bioekvivalence při podání lehkého jídla nebyla pro přípravek Rasilamlo provedena.

Výsledek studie účinku potravy na rychlost a míru absorpce při podání standardního jídla s vysokým obsahem tuku a kombinované tablety s pevným obsahem 300 mg/10 mg ukázal, že jídlo snižuje rychlost i míru absorpce aliskirenu v kombinované tabletě podobnou měrou, jako při podávání aliskirenu v monoterapii. Stejně jako při podání amlodipinu v monoterapii nemělo jídlo na farmakokinetiku amlodipinu v kombinované tabletě žádný vliv.

Charakteristika u pacientů

Aliskiren

Aliskiren je u dospělých pacientů účinné antihypertenzivum při dávkování jednou denně bez ohledu na pohlaví, věk, BMI a etnickou příslušnost.

U starších osob (>65 let) je AUC o 50% vyšší než u mladých jedinců. Pohlaví, váha a etnická příslušnost nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a C_{max} aliskirenu po jednorázovém podání a v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není nutná úprava iniciační dávky (viz bod 4.2 a 4.4). Aliskiren se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podávání aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírným až závažným jaterním onemocněním signifikantně ovlivněna. Následně není u pacientů s mírným až závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

Amlodipin

Doba do dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u starších i mladších jedinců. U starších pacientů bývá clearance amlodipinu snižena, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a poločasu eliminace. Zvýšení AUC a poločasu eliminace u pacientů s městnavým srdečním selháním odpovídaly očekávaním studie v této skupině pacientů (viz bod 4.4).

Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 hypertenzivních dětí ve věku od 1 do 17 let (s 34 pacienty ve věku 6 až 12 let a 28 pacienty ve věku 13 až 17 let) léčených amlodipinem 1,25 až 20 mg podávaných jednou nebo dvakrát denně. U dětí od 6 do 12 let a u dospívajících 13-17 let věku byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5, respektive 27,4 l/hod u mužského pohlaví a 16,4, respektive 21,3 l/hod u ženského pohlaví. Mezi jednotlivými subjekty byla pozorována značná variabilita v expozici. Data u dětí do 6 let věku jsou omezená.

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin.

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s poruchou funkce jater byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o 40-60 %. Proto je u pacientů s poškozením jater nutná opatrnost.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Aliskiren

Kancerogenní potenciál byl hodnocen ve 2leté studii na potkanech a v 6měsíční studii u transgenních myší. Žádný kancerogenní potenciál nebyl zjištěn. U potkanů byl po dávce 1500 mg/kg/den nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cékální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Přestože má aliskiren známou dráždivost, bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenicity. Tato stanovení zahrnovala testy *in vitro* na bakteriálních a savčích buňkách a *in vivo* stanovení na potkanech.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily žádný důkaz embryonální toxicity nebo teratogenicity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatální ani postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Farmakologické studie bezpečnosti neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

Studie u juvenilních zvířat

Studie toxicity opakovaného podávání byla provedena u juvenilních potkanů 8 dnů post-partum po dobu 4 týdnů při podávání dávek aliskirenu 30, 100 nebo 300 mg / kg / den. Byla pozorována vysoká akutní mortalita (do několika hodin) a závažná morbidita u dávek 100 a 300 mg / kg / den (2,3- a 6,8 - násobek maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) na základě mg / m² za předpokladu 60-ti kg hmotnosti dospělého pacienta) bez stanovení příčiny úmrtí a bez známek nebo prodromálních symptomů. Poměr smrtelné dávky 100 mg / kg / den a dávky bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) 30 mg / kg / den je neočekávaně nízký.

Další studie toxicity po opakovaných dávkách byla provedena u juvenilních potkanů 14 dní post-partum po dobu 8 týdnů s dávkováním aliskirenu 30, 100 nebo 300 mg / kg / den. Zpožděná úmrtnost byla pozorována u dávky 300 mg / kg / den (8,5-násobek MRHD na základě mg / m² za předpokladu, 60-ti kg hmotnosti dospělého pacienta), bez stanovené příčiny úmrtí.

U přežívajících juvenilních potkanů nebyl pozorován žádný efekt na chování nebo reprodukci.

Plazmatická expozice aliskirenu (AUC) u potkanů starých 8 dnů byla téměř 4-krát vyšší, než u potkanů starých 14 dnů u dávky 100 mg / kg / den. Expozice aliskirenu v plazmě u potkanů starých 14 dnů byla 85- a 387- krát vyšší než u dospělých potkanů starých 64 dnů.

Studie jednorázového podání byla provedena u juvenilních potkanů starých 14, 21, 24, 28, 31 nebo 36 dnů post-partum. Nebyla pozorována úmrtnost nebo významná toxicita. Plazmatická expozice byla přibližně 100- krát vyšší u potkanů starých 14 dnů a 3- krát vyšší u potkanů starých 21 dnů než u dospělých potkanů.

K ověření vztahů mezi věkem, expozicí aliskirenu a zrání exprese MDR1 a OATP2 u potkanů byla provedena mechanistická studie. Výsledky ukázaly, že vývojové změny expozice aliskirenu korelují s ontogenezí zrání transportéru v jejunu, játrech, ledvinách a mozku.

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u potkanů starých 8 až 28 dnů po intravenózním podání aliskirenu 3 mg / kg. Clearance aliskirenu vzrůstá v závislosti na věku. Clearance u potkanů starých 8 nebo 14 dnů byl podobná, ale v tomto věku představovala clearance jen asi 23% clearance potkanů starých 21 dnů a 16% clearance potkanů starých 28 dní.

Tyto studie ukazují, že nadměrná expozice aliskirenu (> 400-krát vyšší u 8 dní starých potkanů ve srovnání s dospělými potkany) a vysoká akutní toxicita u juvenilních potkanů je způsobena nezralým MDR1, což naznačuje, že u pediatrických pacientů s nezralým MDR1 existuje potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Amlodipin

Bezpečnostní údaje pro amlodipin jsou dobře stanoveny, jak klinicky, tak neklinicky.

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s léčivou látkou související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Rasilamlo

Preklinické studie bezpečnosti ukázaly, že kombinace aliskirenu a amlodipinu byla u potkanů dobře tolerována. Nálezy ve 2- a 13-týdenních studiích toxicity při perorálním podávání u potkanů odpovídaly těmto studiím provedeným s aliskirenem a amlodipinem, kde tyto jednotlivé látky byly podávány samostatně. Nebyly zjištěny žádné nové toxické účinky ani zvýšená závažnost toxických účinků jednotlivých složek přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Krosповidon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Marogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/PCTFE - Alu blistry:
18 měsíců

PA/Alu/PVC – Alu blistry:
18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56, 98 tablet
Vícečetné balení obsahuje 280 tablets (20 balení po 14)

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
Jedno balení obsahuje 30, 90 tablet
Jednodávkové balení (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 56x1 tablet
Vícečetné balení s jednodávkovými blistry (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 98x1 tablet
(2 balení po 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56 tablet
Vícečetné balení obsahuje 98 tablet (2 balení po 49) a 280 tablet (20 balení po 14)

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení nebo síly přípravku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/686/015-028

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. duben 2011

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách
Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tmavě žlutá konvexní oválná tableta se zkosenými hranami s potiskem „T11“ na jedné a „NVR“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rasilamlo je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven po podání samotného aliskirenu nebo samotného amlodipinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rasilamlo je jedna tableta denně.

Antihypertenzní účinek se projeví během 1 týdne a téměř maximálního účinku je dosaženo přibližně 4. týden. Pokud nedojde k úpravě krevního tlaku po 4 až 6 týdnech terapie, může být dávka titrována až na maximální dávku 300 mg aliskirenu/10 mg amlodipinu denně. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Přípravek Rasilamlo může být podáván s dalšími antihypertenzivy s výjimkou použití v kombinaci s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Dávkování u pacientů s krevním tlakem nedostatečně upraveným monoterapií aliskirenem nebo amlodipinem

Rasilamlo 300 mg/5 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven podáváním samotného aliskirenu 300 mg nebo přípravku Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Pacientovi, u kterého se objevily nežádoucí účinky omezující dávku u kterékoli ze složek přípravku, může být podáván přípravek Rasilamlo s nižší dávkou této složky k dosažení podobných antihypertenzních účinků.

Může být doporučeno individuální vytitrování dávky obou jednotlivých složek přípravku předtím, než bude nasazena fixní kombinace. Pokud je to vhodné vzhledem ke klinickému stavu pacienta a v souladu s výše uvedeným dávkováním, je možné uvažovat o přímém přechodu z monoterapie na fixní kombinaci.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 89-60 ml/min/1,73 m², resp. 59-30 ml/min/1,73 m²) není nutné počáteční dávku upravovat (viz body 4.4 a 5.2). Rasilamlo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až střední jaterní nedostatečností nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma u amlodipinu. Farmakokinetika amlodipinu nebyla studována u těžké poruchy funkce jater, proto je při podávání přípravku Rasilamlo těmto pacientům nutné dbát zvýšené opatrnosti.

Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Zkušenosti s podáváním přípravku Rasilamlo jsou u těchto pacientů, zvláště u pacientů nad 75 let, omezené. Proto je u těchto pacientů nutno dbát zvýšené opatrnosti. Doporučená počáteční dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rasilamlo u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Rasilamlo je kontraindikován u dětí od narození do 2 let a z bezpečnostních důvodů se nemá podávat dětem ve věku od 2 do 6 let z důvodů potenciální nadměrné expozice aliskirenu (viz bod 4.3, 4.4, 5.2 a 5.3).

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Přípravek Rasilamlo se má užívat jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Nedoporučuje se současné podávání s ovocnými šťávami a/nebo s nápoji obsahujícími rostlinné výtažky (včetně bylinných čajů) (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo ostatní deriváty dihydropyridinu.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými inhibitory P-gp (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání Rasilamlo s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Překážka ve výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.
- Děti od narození do věku 2 let (viz body 4.2 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Rasilamlo ukončena (viz bod 4.8).

Při podávání kterýchkoli antihypertensiv může výrazné snížení tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční vést k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Duální blokáda RAAS kombinací aliskirenu s ACEI nebo ARB se proto nedoporučuje. Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Srdeční selhání

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být pacientům s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Údaje o kardiovaskulární mortalitě a morbiditě při podávání aliskirenu pacientům se srdečním selháním nejsou k dispozici (viz bod 5.1).

Aliskiren je nutné užívat s obezřetností u pacientů se srdečním selháním léčených furosemidem nebo torasemidem (viz bod 4.5).

Riziko symptomatické hypotenze

Po zahájení léčby přípravkem Rasilamlo by se mohla objevit symptomatická hypotenze v následujících případech:

- Pacienti se značnou objemovou deplecí nebo pacienti s deplecí solí (t.j. ti, kteří užívají vysoké dávky diuretik) nebo
- Kombinované užívání aliskirenu u jiných látek působících na RAAS.

Objemová deplece a deplece solí by měla být upravena před podáním přípravku Rasilamlo nebo by léčba měla být zahájena pod přísným lékařským dohledem. Incidence hypotenze u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasilamlo v krátkodobých kontrolovaných klinických studiích byla nízká (0,2%).

Porucha funkce ledvin

V klinických studiích nebyl aliskiren zkoumán u pacientů s hypertenzí, kteří trpěli těžkou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ nebo 1,70 mg/dl u žen a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ nebo 2,00 mg/dl u mužů a/nebo GFR < 30 ml/min/1,73 m²), s dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Rasilamlo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných léčebných přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, pokud je přípravek Rasilamlo podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, prudkého nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

Po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

Porucha funkce jater

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku Rasilamlo pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako s jinými vasodilátatory je u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně, nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií indikována zvláštní opatrnost.

Stenóza renální arterie

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se podávání přípravku Rasilamlo pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u soliterní ledviny. Nicméně, stejně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, existuje zvýšené riziko renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. Proto je nutno u těchto pacientů postupovat s opatrností. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru) (viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba přípravkem Rasilamlo okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Pediatrická populace

Aliskiren je substrát pro P-glykoprotein P-gp, proto je zde potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu u dětí s nezralým P-gp lékovým transportérem. Věk zralosti transportéru nelze určit (viz body 5.2 a 5.3), proto je Rasilamlo kontraindikován u dětí od narození do 2 let, a nemá se používat u dětí ve věku od 2 do 6 let.

K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti aliskirenu z farmakokinetické studie u 39 dětí s hypertenzí ve věku od 6 do 18 let (viz body 4.8 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce přípravku Rasilamlo

Pro přípravek Rasilamlo nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými léčivými přípravky. Proto jsou v tomto bodě uvedeny informace o interakcích s jinými léčivými přípravky, které jsou pro jednotlivé léčivé látky přípravku známe.

Společné podání aliskirenu a amlodipinu zdravým dobrovolníkům nezpůsobuje významné změny koncentrací v ustáleném stavu (AUC), ani maximálních koncentrací (C_{max}) jednotlivých složek.

Informace o interakcích aliskirenu

Kontraindikované (viz bod 4.3)

- *Silné inhibitory P-gp*

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučené (viz bod 4.2)

- *Ovocná šťáva a nápoje obsahující rostlinné extrakty*

Podání ovocné šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání grapefruitové šťávy s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61 % a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38 %. Při současném podání aliskirenu 150 mg s pomerančovou šťávou došlo ke snížení AUC aliskirenu o 62% a s jablečnou šťávou došlo ke snížení AUC aliskirenu o 63%. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že komponenty ovocné šťávy inhibují polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být ovocná šťáva podávána současně s přípravkem Rasilamlo. Vliv nápojů obsahujících rostlinné extrakty (včetně bylinných čajů), na absorpci aliskirenu nebyl zkoumán. Nicméně, látky potenciálně inhibující polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu, jsou rozsáhle obsaženy v ovoci, zelenině a mnoha dalších rostlinných produktech. Proto se přípravek Rasilamlo nemá užívat s nápoji s obsahem rostlinných extraktů, včetně bylinných čajů.

Duální blokáda RAAS s aliskirenem, ARB nebo ACEI

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACEI, ARB nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Nutná obezřetnost při současném podání

- *Interakce P-gp*

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu (viz bod 5.2). Rifampicin, který je induktorem P-gp, redukoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu průměrně o 50 %. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou proto snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a inhibitory P-gp mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

- *Středně silné inhibitory P-gp*

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76 %, respektive 97 % zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích sledován jako dobře tolerovaný.

Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižuje exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku*

Současné podávání jiných látek, ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin), může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost.

- *Nesteroidní antirevmatika (NSAID)*

Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, mohou NSAID snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání kombinace aliskirenu s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

- *Furosemid a torasemid*

Současné perorální podání aliskirenu a furosemidu nemělo vliv na farmakokinetiku aliskirenu, ale snižovalo expozici furosemidu o 20-30% (vliv aliskirenu na furosemid podávaný intramuskulárně nebo intravenózně nebyl zkoumán). Po opakovaných dávkách furosemidu (60 mg/den) podávaných současně s aliskirenem (300 mg/den) pacientům se srdečním selháním došlo ke snížení vylučování sodíku močí a redukci objemu moči během prvních 4 hodin o 31%, respektive 24%, v porovnání se samotným furosemidem. Průměrná hmotnost pacientů současně léčených furosemidem a 300 mg aliskirenu (84,6 kg) byla vyšší než hmotnost pacientů léčených samotným furosemidem (83,4 kg). Menší změny ve farmakokinetice a účinnosti furosemidu byly pozorovány u aliskirenu 150 mg/den.

Dostupné klinické údaje nenaznačují, že při souběžném podávání aliskirenu byly použity vyšší dávky torasemidu. Je známo, že vylučování torasemidu ledvinami je zprostředkováno organickými aniontovými transportéry (OAT). Aliskiren je jen minimálně vylučován ledvinami, a to pouze 0,6% dávky aliskirenu v moči po perorálním podání (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u aliskirenu bylo prokázáno, že je substrátem pro organický anionty transponující polypeptid 1A2 (OATP1A2) (viz interakce s inhibitory organických anionty transportujících polypeptidů (OATP) je zde potenciál aliskirenu snížit expozici torasemidu v plazmě interferencí do absorpčního procesu.

U pacientů léčených současně aliskirenem a furosemidem per os nebo torasemidem se proto doporučuje sledování účinků furosemidu nebo torasemidu při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu, torasemidu nebo aliskirenu, aby se zabránilo změnám objemu extracelulární tekutiny a možné nadměrné objemové zátěži (viz bod 4.4).

- *Warfarin*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

- *Interakce s jídlem*

Potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci aliskirenu (viz bod 4.2). Dostupné klinické údaje nenaznačují aditivní účinek různých typů potravin a / nebo nápojů, nicméně potenciální snížení biologické dostupnosti aliskirenu v důsledku tohoto aditivního účinku nebylo sledováno, a proto nemůže být vyloučeno. Je třeba se vyhnout současnému podávání aliskirenu s ovocnou šťávou nebo nápoji obsahující rostlinné extrakty, včetně bylinných čajů.

Bez interakcí

- Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích s aliskirenem a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrát a hydrochlorothiazid.
- Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem (↓28 %), amlodipinem (↑29 %) nebo cimetidinem (↑19 %) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v C_{max} nebo AUC aliskirenu. Při podávání s atorvastatinem se AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání aliskirenu nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro aliskiren a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.
- Aliskiren může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

Interakce CYP450

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

Substráty nebo slabé inhibitory P-gp

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenololem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50%. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost aliskirenu. Induktory P-gp (třezalka, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost aliskirenu snižovat.

Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s ovocnou šťávou).

Informace o interakcích amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Při současném podávání je nutná opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

Induktory CYP3A4

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.

Grapefruitová šťáva

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

- *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů se sklonem ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertemie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

- Účinky amlodipinu na snižování krevního tlaku se sčítají s účinky jiných antihypertenziv na krevní tlak.
- Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

Žádné interakce

- V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu ani cyklosporinů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Lékařští odborníci, kteří předepisují Rasilamlo, by měli ženy ve fertilním věku informovat o potenciálním riziku terapie během těhotenství. Vzhledem k tomu, že přípravek Rasilamlo by neměl být podáván ženám, které plánují otěhotnět, je doporučena včasná změna terapie na jiné antihypertenzivum dostatečně dlouho před plánovaným početím.

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na RAAS však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na RAAS, aliskiren by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3).

Bezpečnost amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena. Reprodukční studie u potkanů s dávkami 50krát většími než maximální doporučené dávky u člověka neprokázaly kromě opožděného porodu a prodloužené doby porodu žádnou toxicitu (viz bod 5.3). Použití v těhotenství je doporučeno jen v tom případě, že není známa žádná bezpečnější alternativa nebo pokud onemocnění samotné představuje větší riziko pro matku a plod.

Rasilamlo by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Rasilamlo je během druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud dojde během terapie ke zjištění těhotenství, léčba přípravkem Rasilamlo musí být co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda se aliskiren a/nebo amlodipin vylučují do lidského mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Vzhledem k tomu, že existují pouze nedostatečné/omezené informace o vylučování aliskirenu a amlodipinu do lidského či zvířecího mateřského mléka, není možné riziko pro novorozence/kojence vyloučit. Z tohoto důvodu se podávání přípravku Rasilamlo kojícím ženám nedoporučuje.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Rasilamlo.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Rasilamlo nejsou k dispozici.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Fertilita potkanů nebyla při podávání aliskirenu v dávkách až 250 mg/kg/den ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se musí myslet na to, že při léčbě přípravkem Rasilamlo se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající Rasilamlo trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být jeho reakční schopnost snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Níže uvedený bezpečnostní profil přípravku Rasilamlo je založen na klinických studiích provedených s přípravkem Rasilamlo a na známých bezpečnostních profilech jednotlivých složek tohoto přípravku, aliskirenu a amlodipinu. Informace týkající se bezpečnosti přípravku Rasilamlo u pacientů nad 75 let věku jsou omezené.

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Rasilamlo jsou hypotenze a periferní edém. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Rasilamlo (aliskiren a amlodipin) a zahrnuté v tabulkovém seznamu nežádoucích účinků se mohou objevit též u přípravku Rasilamlo.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti výskytu, od nejčastějších, podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Rasilamlo nebo v monoterapii s jedním nebo oběma ze dvou složek jsou uvedeny v následující tabulce. Pokud je nežádoucí účinek pozorován u více než jedné složky fixní kombinace, je v následující tabulce uvedena nejvyšší frekvence.

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné	Leukopenie ^{am} , trombocytopenie ^{am}
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktické reakce ^a , reakce z přecitlivělosti ^a
Velmi vzácné	Alergická reakce ^{am}
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Hyperglykémie ^{am}
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Nespavost ^{am} , změny nálady (včetně úzkosti) ^{am} , deprese ^{am}
Vzácné	Zmatenost ^{am}

Poruchy nervového systému	
Časté	Ospalost ^{am} , bolest hlavy (zvláště na počátku terapie) ^{am}
Méně časté	Třes ^{am} , poruchy chuti ^{am} , synkopy ^{am} , hypoestezie ^{am} , parestezie ^{am}
Velmi vzácné	Hypertonus ^{am} , periferní neuropatie ^{am}
Poruchy oka	
Méně časté	Poruchy zraku (včetně diplopie) ^{am}
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinnitus ^{am}
Není známo	Závratě ^a
Srdeční poruchy	
Časté	Závratě ^{a,am} , palpitace ^{a,am} , periferní edém ^{c,a,am*}
Velmi časté	Infarkt myokardu ^{am} , arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní) ^{am}
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka ^{am} , hypotenze ^{c,a,am}
Velmi vzácné	Vaskulitida ^{am}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Dušnost ^{a,am} , rýma ^{am} , kašel ^{a,am}
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem ^a , bolest břicha ^{am} , nevolnost ^{a,am}
Méně časté	Zvracení ^{a,am} , dyspepsie ^{am} , změny stolice (včetně průjmu a zácpy) ^{am} , sucho v ústech ^{am}
Velmi vzácné	Pankreatitida ^{am} , gastritida ^{am} , gingivální hyperplazie ^{am}
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Hepatitida ^{a,am} , žloutenka ^{a,am} , zvýšení jaterních enzymů (většinou související s cholestázou) ^{am}
Není známo	Onemocnění jater ^{a,**} , selhání jater ^{a,***}
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), syndromu Stevens Johnson ^a , včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) ^a , reakce sliznice úst ^a , vyrážka ^{a,am} , svědění ^{a,am} , kopřivka ^{a,am} , alopecie ^{am} , purpura ^{am} , změny barvy kůže ^{am} , nadměrné pocení ^{am} , exantém ^{am}
Vzácné	Angioedém ^a , erytém ^a
Velmi vzácné	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativní dermatitida ^{am} , Stevens-Johnsonův syndrom ^{am} , Quinckeho edém ^{am} , fotosenzitivita ^{am}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	Bolesti kloubů ^{a,am} , otok kotníků ^{a,am}
Méně časté	Bolesti svalů ^{am} , svalové křeče ^{am} , bolesti zad ^{am}
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Aktuální renální selhání ^a , porucha funkce ledvin ^a , poruchy močení ^{am} , noční močení ^{am} , zvýšená četnost močení ^{am}
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Impotence ^{am} , gynekomastie ^{am}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava ^{am}
Méně časté	Bolest na hrudi ^{am} , astenie ^{am} , bolest ^{am} , malátnost ^{am}

Vyšetření	
Časté	Hyperkalémie ^a
Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy ^a , přírůstek hmotnosti ^{am} , úbytek hmotnosti ^{am}
Vzácné	Pokles hemoglobinu ^a , snížený hematokrit ^a , zvýšení krevního kreatininu ^a
Není známo	Hyponatremie ^a

^c Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Rasilamlo

^a Nežádoucí účinky pozorované u monoterapie s aliskirenem

^{am} Nežádoucí účinky pozorované u monoterapie s amlodipinem

* Periferní edém je známý, na dávce závislý nežádoucí účinek amlodipinu a byl též hlášen při podávání aliskirenu po uvedení na trh. V klinických studiích byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem přípravku Rasilamlo periferní edém, který se vyskytoval s nižší nebo stejnou frekvencí jako při podávání odpovídající dávky amlodipinu, ale s vyšší frekvencí než u aliskirenu.

** V ojedinělých případech jaterního onemocnění s klinickými příznaky a laboratorními důkazy výraznější poruchy funkce jater.

*** Včetně jednoho případu 'fulminantního selhání jater' hlášeného po uvedení na trh, u něhož nemohla být vyloučena příčinná souvislost s aliskirenem.

Doplňkové informace o jednotlivých složkách

Nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny při podávání jednotlivých složek přípravku, se mohou při podávání přípravku Rasilamlo objevit, přestože nebyly v klinických studiích pozorovány.

Aliskiren

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Během léčby aliskirenem se vyskytly reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktických reakcí a angioedému.

V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem vyskytl vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaků, které mu nasvědčují (otok obličeje, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly taktéž hlášeny ve sledování po uvedení přípravku na trh. U řady těchto pacientů byl výskyt angioedému nebo jeho příznaků anamnesticky znám. V některých případech se jednalo o příznaky následující po podání jiných léčivých přípravků, které mohou angioedém také způsobovat, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčující alergické reakci/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musejí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Laboratorní nálezy

V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním aliskirenu méně často. V klinických studiích neměl aliskiren u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly na lačno, glukózu na lačno nebo kyselinu močovou.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných léčebných přípravků působících na RAAS, např. u ACE inhibitorů a blokátorů angiotensinových receptorů (ARB).

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

Pediatrická populace

S odvoláním na omezené množství bezpečnostních údajů dostupných z farmakokinetických studií u 39 hypertenzních dětí ve věku 6-17 let léčených aliskirenem lze očekávat podobnou četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u hypertenzivních dospělých. Co se týče ostatních blokátorů RAAS, běžným nežádoucím účinkem u dětí léčených aliskirenem je bolest hlavy.

Amlodipin

Byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidového syndromu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejsou známy žádné případy předávkování přípravkem Rasilamlo. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování přípravkem Rasilamlo by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem aliskirenu a amlodipinu.

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování aliskirenem by byla hypotenze související s jeho antihypertenzním účinkem.

Dostupné údaje naznačují, že předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Po podání amlodipinu byla hlášena výrazná a dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku končícího úmrtím.

Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze po podání přípravku Rasilamlo musí být zahájena podpurná léčba.

Klinicky významná hypotenze způsobená předávkováním amlodipinem vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu včetně časté monitorace srdečních a dýchacích funkcí, elevace končetin a kontroly cirkulačního objemu a množství vylučované moči.

Pokud není známa žádná kontraindikace, může být pro obnovení cévního tonu a krevního tlaku vhodné podání vazokonstriktoru. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro reverzi účinků blokátorů kalciových kanálů.

V některých případech může být vhodné provést výplach žaludku. Podáním aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům do dvou hodin po požití amlodipinu 10 mg došlo ke snížení absorpce amlodipinu.

Vzhledem k vysokému navázání na proteiny není pravděpodobné, že by amlodipin mohl být odstraněn hemodialýzou.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu, ATC kód: C09XA53

Rasilamlo kombinuje dvě sloučeniny s komplementárními antihypertenzními účinky pro úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí. Aliskiren patří do třídy přímých inhibitorů reninu, amlodipin patří do třídy antagonistů kalcia.

Rasilamlo

Použití kombinované terapie aliskirenem a amlodipinem vychází z účinků těchto léčivých látek na rozdílné, ale komplementární systémy regulace krevního tlaku. Blokátory kalciových kanálů zabraňují vstupu kalcia do buněk hladkého svalu cévní stěny. Tím brání kontrakci těchto svalů a vazokonstrikci. Inhibitory reninu potlačují jeho enzymatickou aktivitu a tím brání vzniku angiotenzinu II, hlavního efektoru renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Angiotensin II způsobuje vazokonstrikci a reabsorpci sodíku a vody. Tím amlodipin přímo inhibuje vazokonstrikci a snižuje cévní odpor, zatímco aliskiren tím, že snižuje tvorbu angiotenzinu II, také může bránit vazokonstrikci, současně ale posouvá vodní a sodíkové hospodářství směrem k zachování normotenze. Tento kombinovaný účinek aliskirenu a amlodipinu na tyto dva hlavní faktory regulující krevní tlak (vazokonstrikce a hypertenzní účinek systému RAAS), má za následek efektivnější antihypertenzní účinek, než jaký je popisován při podávání monoterapie.

Přípravek Rasilamlo byl zkoumán v mnoha aktivních a placebem kontrolovaných studiích a dlouhodobých studiích, které zahrnovaly celkem 5 570 pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí (diastolický krevní tlak mezi 90 mmHg a 109 mmHg).

Podání přípravku Rasilamlo jednou denně u pacientů s hypertenzí nedostatečně kompenzovanou monoterapií jednotlivými složkami vedlo k na dávce závislému snížení jak systolického, tak diastolického krevního tlaku.

Pokud byl přípravek Rasilamlo podáván pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samostatným podáním aliskirenu nebo amlodipinu, docházelo k výraznějšímu poklesu krevního tlaku po jednom týdnu léčby tímto přípravkem, než po léčbě jeho jednotlivými složkami, a submaximálního účinku bylo dosaženo po čtyřech týdnech léčby.

V randomizované studii s 820 pacienty, u kterých nedošlo při podávání 300 mg samotného aliskirenu k dostatečné klinické odpovědi, došlo po podání kombinace aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg k snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 18,0/13,1 mmHg, což bylo statisticky významně větší snížení než po podání 300 mg aliskirenu v monoterapii. Také kombinace dávky 300 mg/5 mg vykazovala statisticky významně větší snížení krevního tlaku než monoterapie aliskirenem 300 mg. V podskupině 584 pacientů vyvolalo podání kombinace aliskiren/amlodipin o síle 300 mg/5 mg nebo 300 mg/10 mg další snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 7,9/4,8 mmHg, resp. o 11,7/7,7 mmHg ve srovnání s podáním samotného aliskirenu 300 mg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako rozdíl v systolickém krevním tlaku ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Ve studii s 847 randomizovanými pacienty, u nichž byla odpověď na podávání amlodipinu 10 mg nedostatečná, dosáhla kombinovaná léčba aliskirenem/amlodipinem 150 mg/10 mg a 300 mg/10 mg snížení středních hodnot systolického/diastolického tlaku o 11,0/9,0 mmHg, resp. 14,4/11,0 mmHg, což bylo statisticky větší snížení než snížení tlaku, kterého bylo dosaženo při monoterapii amlodipinem 10 mg. V podskupině 549 pacientů vedlo podání kombinace aliskiren/amlodipin o síle 150 mg/10 mg nebo 300 mg/10 mg k dalšímu snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 4,0/2,2 mmHg, resp. o 7,6/4,7 mmHg ve srovnání s podáním samotného amlodipinu 10 mg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako rozdíl v systolickém krevním tlaku ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Ve studii s 545 randomizovanými pacienty, z kterých nedošlo k dostatečné odpovědi na terapii amlodipinem 5 mg, dosáhla kombinovaná léčba aliskirenem 150 mg/amlodipinem 5 mg většího snížení krevního tlaku než u pacientů pokračujících v léčbě amlodipinem 5 mg.

V osmítýdenní randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii s faktoriálním uspořádáním paralelních skupin s 1 688 randomizovanými pacienty s lehkou až středně těžkou hypertenzí došlo při podávání přípravku Rasilamlo 150 mg/5 mg až 300 mg/10 mg k na dávce závislému klinicky významnému snížení střední hodnoty krevního tlaku (systolický/diastolický) v rozmezí od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg ve srovnání s 15,4/10,2 mmHg při léčbě samotným aliskirenem 300 mg, 21,0/13,8 mmHg při léčbě amlodipinem 10 mg a 6,8/5,4 mmHg při podávání placebo v populaci pacientů s výchozí střední hodnotou krevního tlaku 157,3/99,7 mmHg. Tyto hodnoty byly statisticky významné oproti placebo a aliskirenu ve všech dávkách. Snížení krevního tlaku při léčbě kombinovaným přípravkem bylo zachováno po dobu 24 hodin (dávkový interval). V podskupině 1 069 pacientů vyvolalo podání přípravku Rasilamlo snížení střední hodnoty krevního tlaku (systolický/diastolický) mezi 20,6/13,6 mmHg a 24,2/17,3 mmHg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako systolický krevní tlak ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Bezpečnost přípravku Rasilamlo byla hodnocena ve studiích trvajících maximálně jeden rok.

Účinek přípravku Rasilamlo na mortalitu v důsledku všech kauzalit, mortalitu z kardiovaskulárních příčin, na kardiovaskulární morbiditu a poškození cílových orgánů není v současnosti znám.

V dokončených studiích byl přípravek Rasilamlo podáván více než 2 800 pacientům, včetně 372 pacientů, kteří ho užívali po dobu jednoho roku a déle. Léčba přípravkem Rasilamlo v dávkách až 300 mg/10 mg měla podobnou incidenci nežádoucích účinků jako jednotlivé složky přípravku v monoterapii. Incidence nežádoucích příhod nenaznačovala žádnou souvislost s pohlavím, věkem, tělesnou hmotností (BMI) nebo etnickou příslušností. U přípravku Rasilamlo se nevyskytly žádné specifické nežádoucí účinky, které by už nebyly známé v souvislosti s monoterpií jednotlivými složkami přípravku. Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované randomizované studii s 1 688 pacienty s mírným až středním stupněm hypertenze byla léčba přerušena z důvodu nežádoucí příhody s klinickým projevem u 1,7% pacientů léčených přípravkem Rasilamlo oproti 1,5% u pacientů léčených placebem.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotensinogenu na angiotensin I a snižuje hladiny angiotensinu I a angiotensinu II. Zatímco ostatní léčivé přípravky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotensin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současnosti znám.

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávce 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v časných ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg. 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, BMI a etnické příslušnosti. Aliskiren byl studován u 1 864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl aliskiren podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních léčivých přípravků, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil aliskiren systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním aliskirenu k diuretiku hydrochlorthiazidu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Aliskiren vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorthiazidem.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnávána s terapií ramipilem v 9-měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přidavnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferiorností aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8-týdenní studii u 754 hypertenzních starších pacientů (≥ 65 let) a velmi starých osob (30 % ≥ 75 let) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených monoterapií aliskirenem. Hypotenze byla také méně častá (<1 %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36-týdenní studii u 820 subjektů s ischemickou dysfunkcí levé komory nebyly u aliskirenu v porovnání s placebem při současné standardní terapii pozorovány změny v remodelaci srdečních komor hodnocené jako objem levé srdeční komory na konci systoly.

Kombinovaná četnost kardiovaskulární smrti, hospitalizace pro srdeční selhání, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a resuscitované náhlé smrti byly podobné u aliskirenu i placeba. Nicméně u pacientů léčených aliskirenem byla v porovnání s placebem významně vyšší četnost hyperkalémie, hypotenze a poruch funkce ledvin.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR <60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Konečné výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cílový parametr 1,097 ve prospěch placeba (95,4 % interval spolehlivosti: 0,987, 1,218, oboustranné p=0,0787). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt nežádoucích příhod (38,2 % oproti 30,3 %). Zejména se zvýšila četnost renální dysfunkce (14,5 % oproti 12,4 %), hyperkalémie (39,1 % oproti 29,0 %), příhod se vztahem k hypotenzii (19,9 % oproti 16,3 %) a rozhodných parametrů mozkové mrtvice (3,4 % oproti 2,7 %). Zvýšená četnost mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Přidání aliskirenu 150 mg (a navýšení dávky na 300 mg pokud bylo tolerováno) ke konvenční léčbě, bylo hodnoceno ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované studii u 1639 pacientů se sníženou ejekční frakcí, hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání (třída NYHA III-IV), kteří byli na počátku studie hemodynamicky stabilní. Primárním cílem bylo stanovení kardiovaskulární mortality nebo rehospitalizace pro srdeční selhání během 6 měsíců, sekundární cílové parametry byly hodnoceny do 12 měsíců.

Studie neprokázala přínos při podání aliskirenu ke standardní léčbě akutního srdečního selhání a prokázala zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetes mellitus. Výsledky studie ukázaly nesignifikantní účinek aliskirenu s poměrem rizika 0,92 (95% interval spolehlivosti: 0,76 - 1,12; p=0,41, aliskiren oproti placebu). Různé léčebné účinky aliskirenu byly zaznamenány u celkové mortality do 12 měsíců v závislosti na přítomnosti diabetes mellitus. V podskupině pacientů s diabetes mellitus byla hodnota poměru rizik 1,64 ve prospěch placeba (95% interval spolehlivosti: 1,15 - 2,33), zatímco poměr rizik v podskupině pacientů bez diabetu byl 0,69 ve prospěch aliskirenu (95% interval spolehlivosti: 0,50-0,94), p-hodnota pro interakci = 0,0003. Zvýšený výskyt hyperkalémie (20,9% oproti 17,5%), poškození ledvin / renální selhání (16,6% oproti 12,1%) a hypotenze (17,1% oproti 12,6%) byl pozorován ve skupině aliskirenu ve srovnání s placebem a větší výskyt byl pacientů s diabetem.

Účinek aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobé účinnosti aliskirenu u pacientů se srdečním selháním.

Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojité zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

Amlodipin

Amlodipinová složka Rasilamlo inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa.

Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vesoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení poměru glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na dp/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře a na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem současně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu ani atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo angínou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Bylo prokázáno, že amlodipin má pozitivní klinické účinky u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky prokázaným koronárním cévním onemocněním.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu by měly být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko budoucího vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Podávání u pacientů s hypertenzí

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, chlorthalidonu 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a vyšším, kteří byli sledováni po střední dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (>6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu <35 mg/dl nebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) $p=0,65$. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] $p<0,001$). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rasilamlo u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci esenciální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3%. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí C_{max} o 76 % a AUC o 67 %. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Transportéry

MDR1 / Mdr1a / 1b (P-gp) byl v preklinických studiích označen jako hlavní efluxní systém zapojený do intestinální absorpce a biliární exkrece aliskirenu.

Distribuce

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

Biotransformace a eliminace

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od linearity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii u 39 hypertenzních dětí léčených aliskirenem ve věku 6 až 17 let byla podávána denní dávka 2 mg/kg nebo 6 mg/kg aliskirenu ve formě granulí (3,125 mg), farmakokinetické parametry byly podobné těm u dospělých. Výsledky této studie nenaznačují, že by věk, tělesná hmotnost nebo pohlaví měly jakýkoli významný vliv na systémovou expozici aliskirenu (viz bod 4.2).

Výsledky in vitro studie MDR1 na lidské tkáni naznačují, že zraní transportéru MDR1 (P-gp) je závislé na věku a typu tkáně. Byla pozorována vysoká inter-individuální variabilita hladin exprese mRNA (až 600-krát). Exprese MDR1 mRNA v játrech byla statisticky významně nižší ve vzorcích z plodů, novorozenců a kojenců do 23 měsíců.

Věk zralosti transportního systému nelze určit, proto je zde potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu u dětí s nezralým systémem MDR1 (P-gp) (viz "Transportéry" výše a body 4.2, 4.4 a 5.3).

Amlodipin

Absorpce

Po perorální aplikaci terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího léku je vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace

Amlodipin je intenzivně (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity, z nichž 10 % původní sloučeniny a 60 % metabolitů je vylučováno močí.

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů.

Linearita

V terapeutickém rozmezí dávek mezi 5 mg a 10 mg vykazuje amlodipin lineární farmakokinetiku.

Aliskiren/amlodipin

Po perorálním podání přípravku Rasilamlo je medián času do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace 3 hodiny u aliskirenu a 8 hodin u amlodipinu. Rychlost a míra absorpce přípravku Rasilamlo jsou při podání nalačno obdobné jako při podání aliskirenu nebo amlodipinu v monoterapii. Studie bioekvivalence při podání lehkého jídla nebyla pro přípravek Rasilamlo provedena.

Výsledek studie účinku potravy na rychlost a míru absorpce při podání standardního jídla s vysokým obsahem tuku a kombinované tablety s pevným obsahem 300 mg/10 mg ukázal, že jídlo snižuje rychlost i míru absorpce aliskirenu v kombinované tabletě podobnou měrou, jako při podávání aliskirenu v monoterapii. Stejně jako při podání amlodipinu v monoterapii nemělo jídlo na farmakokinetiku amlodipinu v kombinované tabletě žádný vliv.

Charakteristika u pacientů

Aliskiren

Aliskiren je u dospělých pacientů účinné antihypertenzivum při dávkování jednou denně bez ohledu na pohlaví, věk, BMI a etnickou příslušnost.

U starších osob (>65 let) je AUC o 50% vyšší než u mladých jedinců. Pohlaví, váha a etnická příslušnost nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a C_{max} aliskirenu po jednorázovém podání a v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není nutná úprava iniciační dávky (viz bod 4.2 a 4.4). Aliskiren se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podávání aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírným až závažným jaterním onemocněním signifikantně ovlivněna. Následně není u pacientů s mírným až závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

Amlodipin

Doba do dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u starších i mladších jedinců. U starších pacientů bývá clearance amlodipinu snižena, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a poločasu eliminace. Zvýšení AUC a poločasu eliminace u pacientů s městnavým srdečním selháním odpovídaly očekáváním studie v této skupině pacientů (viz bod 4.4).

Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 hypertenzivních dětí ve věku od 1 do 17 let (s 34 pacienty ve věku 6 až 12 let a 28 pacienty ve věku 13 až 17 let) léčených amlodipinem 1,25 až 20 mg podávaných jednou nebo dvakrát denně. U dětí od 6 do 12 let a u dospívajících 13-17 let věku byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5, respektive 27,4 l/hod u mužského pohlaví a 16,4, respektive 21,3 l/hod u ženského pohlaví. Mezi jednotlivými subjekty byla pozorována značná variabilita v expozici. Data u dětí do 6 let věku jsou omezená.

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin.

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s poruchou funkce jater byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o 40-60 %. Proto je u pacientů s poškozením jater nutná opatrnost.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Aliskiren

Kancerogenní potenciál byl hodnocen ve 2leté studii na potkanech a v 6měsíční studii u transgenních myši. Žádný kancerogenní potenciál nebyl zjištěn. U potkanů byl po dávce 1500 mg/kg/den nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cékální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Přestože má aliskiren známou dráždivost, bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenicity. Tato stanovení zahrnovala testy *in vitro* na bakteriálních a savčích buňkách a *in vivo* stanovení na potkanech.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily žádný důkaz embryonální toxicity nebo teratogenicity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatální ani postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Farmakologické studie bezpečnosti neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

Studie u juvenilních zvířat

Studie toxicity opakovaného podávání byla provedena u juvenilních potkanů 8 dnů post-partum po dobu 4 týdnů při podávání dávek aliskirenu 30, 100 nebo 300 mg / kg / den. Byla pozorována vysoká akutní mortalita (do několika hodin) a závažná morbidita u dávek 100 a 300 mg / kg / den (2,3- a 6,8 - násobek maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) na základě mg / m² za předpokladu 60-ti kg hmotnosti dospělého pacienta) bez stanovení příčiny úmrtí a bez známek nebo prodromálních symptomů. Poměr smrtelné dávky 100 mg / kg / den a dávky bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) 30 mg / kg / den je neočekávaně nízký.

Další studie toxicity po opakovaných dávkách byla provedena u juvenilních potkanů 14 dní post-partum po dobu 8 týdnů s dávkováním aliskirenu 30, 100 nebo 300 mg / kg / den. Zpožděná úmrtnost byla pozorována u dávky 300 mg / kg / den (8,5-násobek MRHD na základě mg / m² za předpokladu, 60-ti kg hmotnosti dospělého pacienta), bez stanovené příčiny úmrtí.

U přežívajících juvenilních potkanů nebyl pozorován žádný efekt na chování nebo reprodukci.

Plazmatická expozice aliskirenu (AUC) u potkanů starých 8 dnů byla téměř 4-krát vyšší, než u potkanů starých 14 dnů u dávky 100 mg / kg / den. Expozice aliskirenu v plazmě u potkanů starých 14 dnů byla 85- a 387- krát vyšší než u dospělých potkanů starých 64 dnů.

Studie jednorázového podání byla provedena u juvenilních potkanů starých 14, 21, 24, 28, 31 nebo 36 dnů post-partum. Nebyla pozorována úmrtnost nebo významná toxicita. Plazmatická expozice byla přibližně 100- krát vyšší u potkanů starých 14 dnů a 3- krát vyšší u potkanů starých 21 dnů než u dospělých potkanů.

K ověření vztahů mezi věkem, expozicí aliskirenu a zrání exprese MDR1 a OATP2 u potkanů byla provedena mechanistická studie. Výsledky ukázaly, že vývojové změny expozice aliskirenu korelují s ontogenezí zrání transportéru v jejunu, játrech, ledvinách a mozku.

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u potkanů starých 8 až 28 dnů po intravenózním podání aliskirenu 3 mg / kg. Clearance aliskirenu vzrůstá v závislosti na věku. Clearance u potkanů starých 8 nebo 14 dnů byl podobná, ale v tomto věku představovala clearance jen asi 23% clearance potkanů starých 21 dnů a 16% clearance potkanů starých 28 dní.

Tyto studie ukazují, že nadměrná expozice aliskirenu (> 400-krát vyšší u 8 dní starých potkanů ve srovnání s dospělými potkany) a vysoká akutní toxicita u juvenilních potkanů je způsobena nezralým MDR1, což naznačuje, že u pediatrických pacientů s nezralým MDR1 existuje potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Amlodipin

Bezpečnostní údaje pro amlodipin jsou dobře stanoveny, jak klinicky, tak neklinicky.

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s léčivou látkou související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Rasilamlo

Preklinické studie bezpečnosti ukázaly, že kombinace aliskirenu a amlodipinu byla u potkanů dobře tolerována. Nálezy ve 2- a 13-týdenních studiích toxicity při perorálním podávání u potkanů odpovídaly těmto studiím provedeným s aliskirenem a amlodipinem, kde tyto jednotlivé látky byly podávány samostatně. Nebyly zjištěny žádné nové toxické účinky ani zvýšená závažnost toxických účinků jednotlivých složek přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokristalická celulóza
Krosповidon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/PCTFE - Alu blistry:
18 měsíců

PA/Alu/PVC – Alu blistry:
18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56, 98 tablet
Vícečetné balení obsahuje 280 tablets (20 balení po 14)

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
Jedno balení obsahuje 30, 90 tablet
Jednodávkové balení (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 56x1 tablet
Vícečetné balení s jednodávkovými blistry (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 98x1 tablet
(2 balení po 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56 tablet
Vícečetné balení obsahuje 98 tablet (2 balení po 49) a 280 tablet (20 balení po 14)

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení nebo síly přípravku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/686/029-042

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. duben 2011

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutohnědá konvexní oválná tableta se zkosenými hranami s potiskem „T12“ na jedné a „NVR“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rasilamlo je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven po podání samotného aliskirenu nebo samotného amlodipinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rasilamlo je jedna tableta denně.

Antihypertenzní účinek se projeví během 1 týdne a téměř maximálního účinku je dosaženo přibližně 4. týden. Pokud nedojde k úpravě krevního tlaku po 4 až 6 týdnech terapie, může být dávka titrována až na maximální dávku 300 mg aliskirenu/10 mg amlodipinu denně. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Přípravek Rasilamlo může být podáván s dalšími antihypertenzivy s výjimkou použití v kombinaci s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Dávkování u pacientů s krevním tlakem nedostatečně upraveným monoterapií aliskirenem nebo amlodipinem

Rasilamlo 300 mg/10 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven podáváním samotného aliskirenu 300 mg nebo amlodipinu 10 mg nebo přípravku Rasilamlo 150 mg/10 mg či Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Pacientovi, u kterého se objevily nežádoucí účinky omezující dávku u kterékoli ze složek přípravku, může být podáván přípravek Rasilamlo s nižší dávkou této složky k dosažení podobných antihypertenzních účinků.

Může být doporučeno individuální vytitrování dávky obou jednotlivých složek přípravku předtím, než bude nasazena fixní kombinace. Pokud je to vhodné vzhledem ke klinickému stavu pacienta a v souladu s výše uvedeným dávkováním, je možné uvažovat o přímém přechodu z monoterapie na fixní kombinaci.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 89-60 ml/min/1,73 m², resp. 59-30 ml/min/1,73 m²) není nutné počáteční dávku upravovat (viz body 4.4 a 5.2). Rasilamlo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až střední jaterní nedostatečností nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma u amlodipinu. Farmakokinetika amlodipinu nebyla studována u těžké poruchy funkce jater, proto je při podávání přípravku Rasilamlo těmto pacientům nutné dbát zvýšené opatrnosti.

Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Zkušenosti s podáváním přípravku Rasilamlo jsou u těchto pacientů, zvláště u pacientů nad 75 let, omezené. Proto je u těchto pacientů nutno dbát zvýšené opatrnosti. Doporučená počáteční dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rasilamlo u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Rasilamlo je kontraindikován u dětí od narození do 2 let a z bezpečnostních důvodů se nemá podávat dětem ve věku od 2 do 6 let z důvodů potenciální nadměrné expozice aliskirenu (viz bod 4.3, 4.4, 5.2 a 5.3).

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Přípravek Rasilamlo se má užívat jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Nedoporučuje se současné podávání s ovocnými šťávami a/nebo s nápoji obsahujícími rostlinné výtažky (včetně bylinných čajů) (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo ostatní deriváty dihydroxyridinu.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itrakonazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými inhibitory P-gp (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání Rasilamlo s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Překážka ve výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.
- Děti od narození do věku 2 let (viz body 4.2 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Rasilamlo ukončena (viz bod 4.8).

Při podávání kterýchkoli antihypertenziv může výrazné snížení tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční vést k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Duální blokáda RAAS kombinací aliskirenu s ACEI nebo ARB se proto nedoporučuje. Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Srdeční selhání

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být pacientům s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Údaje o kardiovaskulární mortalitě a morbiditě při podávání aliskirenu pacientům se srdečním selháním nejsou k dispozici (viz bod 5.1).

Aliskiren je nutné užívat s obezřetností u pacientů se srdečním selháním léčených furosemidem nebo torasemidem (viz bod 4.5).

Riziko symptomatické hypotenze

Po zahájení léčby přípravkem Rasilamlo by se mohla objevit symptomatická hypotenze v následujících případech:

- Pacienti se značnou objemovou deplecí nebo pacienti s deplecí solí (t.j. ti, kteří užívají vysoké dávky diuretik) nebo
- Kombinované užívání aliskirenu u jiných látek působících na RAAS.

Objemová deplece a deplece solí by měla být upravena před podáním přípravku Rasilamlo nebo by léčba měla být zahájena pod přísným lékařským dohledem. Incidence hypotenze u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasilamlo v krátkodobých kontrolovaných klinických studiích byla nízká (0,2%).

Porucha funkce ledvin

V klinických studiích nebyl aliskiren zkoumán u pacientů s hypertenzí, kteří trpěli těžkou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ nebo 1,70 mg/dl u žen a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ nebo 2,00 mg/dl u mužů a/nebo GFR < 30 ml/min/1,73 m²), s dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Rasilamlo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných léčebných přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, pokud je přípravek Rasilamlo podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, prudkého nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

Po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

Porucha funkce jater

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku Rasilamlo pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako s jinými vasodilatátory je u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně, nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií indikována zvláštní opatrnost.

Stenóza renální arterie

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se podávání přípravku Rasilamlo pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny. Nicméně, stejně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, existuje zvýšené riziko renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. Proto je nutno u těchto pacientů postupovat s opatrností. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru) (viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba přípravkem Rasilamlo okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Pediatrická populace

Aliskiren je substrát pro P-glykoprotein P-gp, proto je zde potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu u dětí s nezralým P-gp lékovým transportérem. Věk zralosti transportéru nelze určit (viz body 5.2 a 5.3), proto je Rasilamlo kontraindikován u dětí od narození do 2 let, a nemá se používat u dětí ve věku od 2 do 6 let.

K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti aliskirenu z farmakokinetické studie u 39 dětí s hypertenzí ve věku od 6 do 18 let (viz body 4.8 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce přípravku Rasilamlo

Pro přípravek Rasilamlo nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými léčivými přípravky. Proto jsou v tomto bodě uvedeny informace o interakcích s jinými léčivými přípravky, které jsou pro jednotlivé léčivé látky přípravku známé.

Společné podání aliskirenu a amlodipinu zdravým dobrovolníkům nezpůsobuje významné změny koncentrací v ustáleném stavu (AUC), ani maximálních koncentrací (C_{max}) jednotlivých složek.

Informace o interakcích aliskirenu

Kontraindikované (viz bod 4.3)

- *Silné inhibitory P-gp*

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučené (viz bod 4.2)

- *Ovocná šťáva a nápoje obsahující rostlinné extrakty*

Podání ovocné šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání grapefruitové šťávy s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61 % a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38 %. Při současném podání aliskirenu 150 mg s pomerančovou šťávou došlo ke snížení AUC aliskirenu o 62% a s jablečnou šťávou došlo ke snížení AUC aliskirenu o 63%. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že komponenty ovocné šťávy inhibují polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být ovocná šťáva podávána současně s přípravkem Rasilamlo. Vliv nápojů obsahujících rostlinné extrakty (včetně bylinných čajů), na absorpci aliskirenu nebyl zkoumán. Nicméně, látky potenciálně inhibující polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu, jsou rozsáhle obsaženy v ovoci, zelenině a mnoha dalších rostlinných produktech. Proto se přípravek Rasilamlo nemá užívat s nápoji s obsahem rostlinných extraktů, včetně bylinných čajů.

Duální blokáda RAAS s aliskirenem, ARB nebo ACEI

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACEI, ARB nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Nutná obezřetnost při současném podání

- *Interakce P-gp*

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu (viz bod 5.2). Rifampicin, který je induktorem P-gp, redukoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu průměrně o 50 %. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou proto snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a inhibitory P-gp mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

- *Středně silné inhibitory P-gp*

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76 %, respektive 97 % zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích sledován jako dobře tolerovaný.

Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižuje exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku*

Současné podávání jiných látek, ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin), může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost.

- *Nesteroidní antirevmatika (NSAID)*

Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, mohou NSAID snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání kombinace aliskirenu s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

- *Furosemid a torasemid*

Současné perorální podání aliskirenu a furosemidu nemělo vliv na farmakokinetiku aliskirenu, ale snižovalo expozici furosemidu o 20-30% (vliv aliskirenu na furosemid podávaný intramuskulárně nebo intravenózně nebyl zkoumán). Po opakovaných dávkách furosemidu (60 mg/den) podávaných současně s aliskirenem (300 mg/den) pacientům se srdečním selháním došlo ke snížení vylučování sodíku močí a redukci objemu moči během prvních 4 hodin o 31%, respektive 24%, v porovnání se samotným furosemidem. Průměrná hmotnost pacientů současně léčených furosemidem a 300 mg aliskirenu (84,6 kg) byla vyšší než hmotnost pacientů léčených samotným furosemidem (83,4 kg). Menší změny ve farmakokinetice a účinnosti furosemidu byly pozorovány u aliskirenu 150 mg/den.

Dostupné klinické údaje nenaznačují, že při souběžném podávání aliskirenu byly použity vyšší dávky torasemidu. Je známo, že vylučování torasemidu ledvinami je zprostředkováno organickými aniontovými transportéry (OAT). Aliskiren je jen minimálně vylučován ledvinami, a to pouze 0,6% dávky aliskirenu v moči po perorálním podání (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u aliskirenu bylo prokázáno, že je substrátem pro organický anionty transponující polypeptid 1A2 (OATP1A2) (viz interakce s inhibitory organických anionty transportujících polypeptidů (OATP) je zde potenciál aliskirenu snížit expozici torasemidu v plazmě interferencí do absorpčního procesu.

U pacientů léčených současně aliskirenem a furosemidem per os nebo torasemidem se proto doporučuje sledování účinků furosemidu nebo torasemidu při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu, torasemidu nebo aliskirenu, aby se zabránilo změnám objemu extracelulární tekutiny a možné nadměrné objemové zátěži (viz bod 4.4).

- *Warfarin*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

- *Interakce s jídlem*

Potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci aliskirenu (viz bod 4.2). Dostupné klinické údaje nenaznačují aditivní účinek různých typů potravin a / nebo nápojů, nicméně potenciální snížení biologické dostupnosti aliskirenu v důsledku tohoto aditivního účinku nebylo sledováno, a proto nemůže být vyloučeno. Je třeba se vyhnout současnému podávání aliskirenu s ovocnou šťávou nebo nápoji obsahující rostlinné extrakty, včetně bylinných čajů.

Bez interakcí

- Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích s aliskirenem a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrát a hydrochlorothiazid.
- Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem (↓28 %), amlodipinem (↑29 %) nebo cimetidinem (↑19 %) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v C_{max} nebo AUC aliskirenu. Při podávání s atorvastatinem se AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání aliskirenu nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro aliskiren a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.
- Aliskiren může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

Interakce CYP450

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

Substráty nebo slabé inhibitory P-gp

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenololem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50%. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost aliskirenu. Induktory P-gp (třezalka, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost aliskirenu snižovat.

Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s ovocnou šťávou).

Informace o interakcích amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Při současném podávání je nutná opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

Induktory CYP3A4

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.

Grapefruitová šťáva

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

- *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů se sklonem ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertemie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

- Účinky amlodipinu na snižování krevního tlaku se sčítají s účinky jiných antihypertenziv na krevní tlak.
- Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

Žádné interakce

- V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu ani cyklosporinů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Lékařští odborníci, kteří předepisují Rasilamlo, by měli ženy ve fertilním věku informovat o potenciálním riziku terapie během těhotenství. Vzhledem k tomu, že přípravek Rasilamlo by neměl být podáván ženám, které plánují otěhotnět, je doporučena včasná změna terapie na jiné antihypertenzivum dostatečně dlouho před plánovaným početím.

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na RAAS však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na RAAS, aliskiren by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3).

Bezpečnost amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena. Reprodukční studie u potkanů s dávkami 50krát většími než maximální doporučené dávky u člověka neprokázaly kromě opožděného porodu a prodloužené doby porodu žádnou toxicitu (viz bod 5.3). Použití v těhotenství je doporučeno jen v tom případě, že není známa žádná bezpečnější alternativa nebo pokud onemocnění samotné představuje větší riziko pro matku a plod.

Rasilamlo by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Rasilamlo je během druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud dojde během terapie ke zjištění těhotenství, léčba přípravkem Rasilamlo musí být co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda se aliskiren a/nebo amlodipin vylučují do lidského mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Vzhledem k tomu, že existují pouze nedostatečné/omezené informace o vylučování aliskirenu a amlodipinu do lidského či zvířecího mateřského mléka, není možné riziko pro novorozence/kojence vyloučit. Z tohoto důvodu se podávání přípravku Rasilamlo kojícím ženám nedoporučuje.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Rasilamlo.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Rasilamlo nejsou k dispozici.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Fertilita potkanů nebyla při podávání aliskirenu v dávkách až 250 mg/kg/den ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se musí myslet na to, že při léčbě přípravkem Rasilamlo se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající Rasilamlo trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být jeho reakční schopnost snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Níže uvedený bezpečnostní profil přípravku Rasilamlo je založen na klinických studiích provedených s přípravkem Rasilamlo a na známých bezpečnostních profilech jednotlivých složek tohoto přípravku, aliskirenu a amlodipinu. Informace týkající se bezpečnosti přípravku Rasilamlo u pacientů nad 75 let věku jsou omezené.

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Rasilamlo jsou hypotenze a periferní edém. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Rasilamlo (aliskiren a amlodipin) a zahrnuté v tabulkovém seznamu nežádoucích účinků se mohou objevit též u přípravku Rasilamlo.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti výskytu, od nejčastějších, podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Rasilamlo nebo v monoterapii s jedním nebo oběma ze dvou složek jsou uvedeny v následující tabulce. Pokud je nežádoucí účinek pozorován u více než jedné složky fixní kombinace, je v následující tabulce uvedena nejvyšší frekvence.

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné	Leukopenie ^{am} , trombocytopenie ^{am}
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktické reakce ^a , reakce z přecitlivělosti ^a
Velmi vzácné	Alergická reakce ^{am}
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Hyperglykémie ^{am}
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Nespavost ^{am} , změny nálady (včetně úzkosti) ^{am} , deprese ^{am}
Vzácné	Zmatenost ^{am}

Poruchy nervového systému	
Časté	Ospalost ^{am} , bolest hlavy (zvláště na počátku terapie) ^{am}
Méně časté	Třes ^{am} , poruchy chuti ^{am} , synkopy ^{am} , hypoestezie ^{am} , parestezie ^{am}
Velmi vzácné	Hypertonus ^{am} , periferní neuropatie ^{am}
Poruchy oka	
Méně časté	Poruchy zraku (včetně diplopie) ^{am}
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinnitus ^{am}
Není známo	Závratě ^a
Srdeční poruchy	
Časté	Závratě ^{a,am} , palpitace ^{a,am} , periferní edém ^{c,a,am*}
Velmi časté	Infarkt myokardu ^{am} , arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní) ^{am}
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka ^{am} , hypotenze ^{c,a,am}
Velmi vzácné	Vaskulitida ^{am}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Dušnost ^{a,am} , rýma ^{am} , kašel ^{a,am}
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem ^a , bolest břicha ^{am} , nevolnost ^{a,am}
Méně časté	Zvracení ^{a,am} , dyspepsie ^{am} , změny stolice (včetně průjmu a zácpy) ^{am} , sucho v ústech ^{am}
Velmi vzácné	Pankreatitida ^{am} , gastritida ^{am} , gingivální hyperplazie ^{am}
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Hepatitida ^{a,am} , žloutenka ^{a,am} , zvýšení jaterních enzymů (většinou související s cholestázou) ^{am}
Není známo	Onemocnění jater ^{a,**} , selhání jater ^{a,***}
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), syndromu Stevens Johnson ^a , včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) ^a , reakce sliznice úst ^a , vyrážka ^{a,am} , svědění ^{a,am} , kopřivka ^{a,am} , alopecie ^{am} , purpura ^{am} , změny barvy kůže ^{am} , nadměrné pocení ^{am} , exantém ^{am}
Vzácné	Angioedém ^a , erytém ^a
Velmi vzácné	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativní dermatitida ^{am} , Stevens-Johnsonův syndrom ^{am} , Quinckeho edém ^{am} , fotosenzitivita ^{am}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	Bolesti kloubů ^{a,am} , otok kotníků ^{a,am}
Méně časté	Bolesti svalů ^{am} , svalové křeče ^{am} , bolesti zad ^{am}
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Aktuální renální selhání ^a , porucha funkce ledvin ^a , poruchy močení ^{am} , noční močení ^{am} , zvýšená četnost močení ^{am}
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Impotence ^{am} , gynekomastie ^{am}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava ^{am}
Méně časté	Bolest na hrudi ^{am} , astenie ^{am} , bolest ^{am} , malátnost ^{am}

Vyšetření	
Časté	Hyperkalémie ^a
Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy ^a , přírůstek hmotnosti ^{am} , úbytek hmotnosti ^{am}
Vzácné	Pokles hemoglobinu ^a , snížený hematokrit ^a , zvýšení krevního kreatininu ^a
Není známo	Hyponatremie ^a

^c Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Rasilamlo

^a Nežádoucí účinky pozorované u monoterapie s aliskirenem

^{am} Nežádoucí účinky pozorované u monoterapie s amlodipinem

* Periferní edém je známý, na dávce závislý nežádoucí účinek amlodipinu a byl též hlášen při podávání aliskirenu po uvedení na trh. V klinických studiích byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem přípravku Rasilamlo periferní edém, který se vyskytoval s nižší nebo stejnou frekvencí jako při podávání odpovídající dávky amlodipinu, ale s vyšší frekvencí než u aliskirenu.

** V ojedinělých případech jaterního onemocnění s klinickými příznaky a laboratorními důkazy výraznější poruchy funkce jater.

*** Včetně jednoho případu 'fulminantního selhání jater' hlášeného po uvedení na trh, u něhož nemohla být vyloučena příčinná souvislost s aliskirenem.

Doplňkové informace o jednotlivých složkách

Nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny při podávání jednotlivých složek přípravku, se mohou při podávání přípravku Rasilamlo objevit, přestože nebyly v klinických studiích pozorovány.

Aliskiren

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Během léčby aliskirenem se vyskytly reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktických reakcí a angioedému.

V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem vyskytl vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaků, které mu nasvědčují (otok obličeje, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly taktéž hlášeny ve sledování po uvedení přípravku na trh. U řady těchto pacientů byl výskyt angioedému nebo jeho příznaků anamnesticky znám. V některých případech se jednalo o příznaky následující po podání jiných léčivých přípravků, které mohou angioedém také způsobovat, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčující alergické reakci/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musejí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Laboratorní nálezy

V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním aliskirenu méně často. V klinických studiích neměl aliskiren u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly na lačno, glukózu na lačno nebo kyselinu močovou.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných léčebných přípravků působících na RAAS, např. u ACE inhibitorů a blokátorů angiotensinových receptorů (ARB).

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID.. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

Pediatrická populace

S odvoláním na omezené množství bezpečnostních údajů dostupných z farmakokinetických studií u 39 hypertenzních dětí ve věku 6-17 let léčených aliskirenem lze očekávat podobnou četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u hypertenzivních dospělých. Co se týče ostatních blokátorů RAAS, běžným nežádoucím účinkem u dětí léčených aliskirenem je bolest hlavy.

Amlodipin

Byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidového syndromu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejsou známy žádné případy předávkování přípravkem Rasilamlo. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování přípravkem Rasilamlo by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem aliskirenu a amlodipinu.

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování aliskirenem by byla hypotenze související s jeho antihypertenzním účinkem.

Dostupné údaje naznačují, že předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Po podání amlodipinu byla hlášena výrazná a dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku končícího úmrtím.

Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze po podání přípravku Rasilamlo musí být zahájena podpůrná léčba.

Klinicky významná hypotenze způsobená předávkováním amlodipinem vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu včetně časté monitorace srdečních a dýchacích funkcí, elevace končetin a kontroly cirkulačního objemu a množství vylučované moči.

Pokud není známa žádná kontraindikace, může být pro obnovení cévního tonu a krevního tlaku vhodné podání vazokonstriktoru. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro reverzi účinků blokátorů kalciových kanálů.

V některých případech může být vhodné provést výplach žaludku. Podáním aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům do dvou hodin po požití amlodipinu 10 mg došlo ke snížení absorpce amlodipinu.

Vzhledem k vysokému navázání na proteiny není pravděpodobné, že by amlodipin mohl být odstraněn hemodialýzou.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu, ATC kód: C09XA53

Rasilamlo kombinuje dvě sloučeniny s komplementárními antihypertenzními účinky pro úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí. Aliskiren patří do třídy přímých inhibitorů reninu, amlodipin patří do třídy antagonistů kalcia.

Rasilamlo

Použití kombinované terapie aliskirenem a amlodipinem vychází z účinků těchto léčivých látek na rozdílné, ale komplementární systémy regulace krevního tlaku. Blokátory kalciových kanálů zabraňují vstupu kalcia do buněk hladkého svalu cévní stěny. Tím brání kontrakci těchto svalů a vazokonstrikci. Inhibitory reninu potlačují jeho enzymatickou aktivitu a tím brání vzniku angiotenzinu II, hlavního efektoru renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Angiotensin II způsobuje vazokonstrikci a reabsorpci sodíku a vody. Tím amlodipin přímo inhibuje vazokonstrikci a snižuje cévní odpor, zatímco aliskiren tím, že snižuje tvorbu angiotenzinu II, také může bránit vazokonstrikci, současně ale posouvá vodní a sodíkové hospodářství směrem k zachování normotenze. Tento kombinovaný účinek aliskirenu a amlodipinu na tyto dva hlavní faktory regulující krevní tlak (vazokonstrikce a hypertenzní účinek systému RAAS), má za následek efektivnější antihypertenzní účinek, než jaký je popisován při podávání monoterapie.

Přípravek Rasilamlo byl zkoumán v mnoha aktivních a placebem kontrolovaných studiích a dlouhodobých studiích, které zahrnovaly celkem 5 570 pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí (diastolický krevní tlak mezi 90 mmHg a 109 mmHg).

Podání přípravku Rasilamlo jednou denně u pacientů s hypertenzí nedostatečně kompenzovanou monoterapií jednotlivými složkami vedlo k na dávce závislému snížení jak systolického, tak diastolického krevního tlaku.

Pokud byl přípravek Rasilamlo podáván pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samostatným podáním aliskirenu nebo amlodipinu, docházelo k výraznějšímu poklesu krevního tlaku po jednom týdnu léčby tímto přípravkem, než po léčbě jeho jednotlivými složkami, a submaximálního účinku bylo dosaženo po čtyřech týdnech léčby.

V randomizované studii s 820 pacienty, u kterých nedošlo při podávání 300 mg samotného aliskirenu k dostatečné klinické odpovědi, došlo po podání kombinace aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg k snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 18,0/13,1 mmHg, což bylo statisticky významně větší snížení než po podání 300 mg aliskirenu v monoterapii. Také kombinace dávky 300 mg/5 mg vykazovala statisticky významně větší snížení krevního tlaku než monoterapie aliskirenem 300 mg. V podskupině 584 pacientů vyvolalo podání kombinace aliskiren/amlodipin o síle 300 mg/5 mg nebo 300 mg/10 mg další snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 7,9/4,8 mmHg, resp. o 11,7/7,7 mmHg ve srovnání s podáním samotného aliskirenu 300 mg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako rozdíl v systolickém krevním tlaku ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Ve studii s 847 randomizovanými pacienty, u nichž byla odpověď na podávání amlodipinu 10 mg nedostatečná, dosáhla kombinovaná léčba aliskirenem/amlodipinem 150 mg/10 mg a 300 mg/10 mg snížení středních hodnot systolického/diastolického tlaku o 11,0/9,0 mmHg, resp. 14,4/11,0 mmHg, což bylo statisticky větší snížení než snížení tlaku, kterého bylo dosaženo při monoterapii amlodipinem 10 mg. V podskupině 549 pacientů vedlo podání kombinace aliskiren/amlodipin o síle 150 mg/10 mg nebo 300 mg/10 mg k dalšímu snížení střední hodnoty systolického/diastolického krevního tlaku o 4,0/2,2 mmHg, resp. o 7,6/4,7 mmHg ve srovnání s podáním samotného amlodipinu 10 mg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako rozdíl v systolickém krevním tlaku ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Ve studii s 545 randomizovanými pacienty, z kterých nedošlo k dostatečné odpovědi na terapii amlodipinem 5 mg, dosáhla kombinovaná léčba aliskirenem 150 mg/amlodipinem 5 mg většího snížení krevního tlaku než u pacientů pokračujících v léčbě amlodipinem 5 mg.

V osmítýdenní randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii s faktoriálním uspořádáním paralelních skupin s 1 688 randomizovanými pacienty s lehkou až středně těžkou hypertenzí došlo při podávání přípravku Rasilamlo 150 mg/5 mg až 300 mg/10 mg k na dávce závislému klinicky významnému snížení střední hodnoty krevního tlaku (systolický/diastolický) v rozmezí od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg ve srovnání s 15,4/10,2 mmHg při léčbě samotným aliskirenem 300 mg, 21,0/13,8 mmHg při léčbě amlodipinem 10 mg a 6,8/5,4 mmHg při podávání placebo v populaci pacientů s výchozí střední hodnotou krevního tlaku 157,3/99,7 mmHg. Tyto hodnoty byly statisticky významné oproti placebo a aliskirenu ve všech dávkách. Snížení krevního tlaku při léčbě kombinovaným přípravkem bylo zachováno po dobu 24 hodin (dávkový interval). V podskupině 1 069 pacientů vyvolalo podání přípravku Rasilamlo snížení střední hodnoty krevního tlaku (systolický/diastolický) mezi 20,6/13,6 mmHg a 24,2/17,3 mmHg (podskupina sestávající z pacientů bez aberantních hodnot krevních tlaků, které jsou definovány jako systolický krevní tlak ≥ 10 mmHg při výchozím nebo koncovém měření).

Bezpečnost přípravku Rasilamlo byla hodnocena ve studiích trvajících maximálně jeden rok.

Účinek přípravku Rasilamlo na mortalitu v důsledku všech kauzalit, mortalitu z kardiovaskulárních příčin, na kardiovaskulární morbiditu a poškození cílových orgánů není v současnosti znám.

V dokončených studiích byl přípravek Rasilamlo podáván více než 2 800 pacientům, včetně 372 pacientů, kteří ho užívali po dobu jednoho roku a déle. Léčba přípravkem Rasilamlo v dávkách až 300 mg/10 mg měla podobnou incidenci nežádoucích účinků jako jednotlivé složky přípravku v monoterapii. Incidence nežádoucích příhod nenaznačovala žádnou souvislost s pohlavím, věkem, tělesnou hmotností (BMI) nebo etnickou příslušností. U přípravku Rasilamlo se nevyskytly žádné specifické nežádoucí účinky, které by už nebyly známé v souvislosti s monoterpií jednotlivými složkami přípravku. Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované studii s 1 688 pacienty s mírným až středním stupněm hypertenze byla léčba přerušena z důvodu nežádoucí příhody s klinickým projevem u 1,7% pacientů léčených přípravkem Rasilamlo oproti 1,5% u pacientů léčených placebem.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotensinogenu na angiotensin I a snižuje hladiny angiotensinu I a angiotensinu II. Zatímco ostatní léčivé přípravky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotensin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současnosti znám.

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávce 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v časných ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg. 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, BMI a etnické příslušnosti. Aliskiren byl studován u 1 864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl aliskiren podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních léčivých přípravků, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil aliskiren systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním aliskirenu k diuretiku hydrochlorthiazidu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Aliskiren vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorthiazidem.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnáována s terapií ramipilem v 9-měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přidavnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferiorností aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8-týdenní studii u 754 hypertenzních starších pacientů (≥ 65 let) a velmi starých osob (30 % ≥ 75 let) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených monoterapií aliskirenem. Hypotenze byla také méně častá (<1 %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36-týdenní studii u 820 subjektů s ischemickou dysfunkcí levé komory nebyly u aliskirenu v porovnání s placebem při současné standardní terapii pozorovány změny v remodelaci srdečních komor hodnocené jako objem levé srdeční komory na konci systoly.

Kombinovaná četnost kardiovaskulární smrti, hospitalizace pro srdeční selhání, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a resuscitované náhlé smrti byly podobné u aliskirenu i placeba. Nicméně u pacientů léčených aliskirenem byla v porovnání s placebem významně vyšší četnost hyperkalémie, hypotenze a poruch funkce ledvin.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR <60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Konečné výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cílový parametr 1,097 ve prospěch placeba (95,4 % interval spolehlivosti: 0,987, 1,218, oboustranné p=0,0787). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt nežádoucích příhod (38,1 % oproti 30,3 %). Zejména se zvýšila četnost renální dysfunkce (14,5 % oproti 12,41 %), hyperkalémie (39,1 % oproti 29,0 %), příhod se vztahem k hypotenzi (19,9 % oproti 16,3 %) a rozhodných parametrů mozkové mrtvice (3,4 % oproti 2,7 %). Zvýšená četnost mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Přidání aliskirenu 150 mg (a navýšení dávky na 300 mg pokud bylo tolerováno) ke konvenční léčbě, bylo hodnoceno ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované studii u 1639 pacientů se sníženou ejekční frakcí, hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání (třída NYHA III-IV), kteří byli na počátku studie hemodynamicky stabilní. Primárním cílem bylo stanovení kardiovaskulární mortality nebo rehospitalizace pro srdeční selhání během 6 měsíců, sekundární cílové parametry byly hodnoceny do 12 měsíců.

Studie neprokázala přínos při podání aliskirenu ke standardní léčbě akutního srdečního selhání a prokázala zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetes mellitus. Výsledky studie ukázaly nesignifikantní účinek aliskirenu s poměrem rizika 0,92 (95% interval spolehlivosti: 0,76 - 1,12; p=0,41, aliskiren oproti placebu). Různé léčebné účinky aliskirenu byly zaznamenány u celkové mortality do 12 měsíců v závislosti na přítomnosti diabetes mellitus. V podskupině pacientů s diabetes mellitus byla hodnota poměru rizik 1,64 ve prospěch placeba (95% interval spolehlivosti: 1,15 - 2,33), zatímco poměr rizik v podskupině pacientů bez diabetu byl 0,69 ve prospěch aliskirenu (95% interval spolehlivosti: 0,50-0,94), p-hodnota pro interakci = 0,0003. Zvýšený výskyt hyperkalémie (20,9% oproti 17,5%), poškození ledvin / renální selhání (16,6% oproti 12,1%) a hypotenze (17,1% oproti 12,6%) byl pozorován ve skupině aliskirenu ve srovnání s placebem a větší výskyt byl pacientů s diabetem.

Účinek aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobé účinnosti aliskirenu u pacientů se srdečním selháním.

Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojité zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

Amlodipin

Amlodipinová složka Rasilamlo inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa.

Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vesoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení poměru glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na dp/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře a na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem současně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu ani atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo angínou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Bylo prokázáno, že amlodipin má pozitivní klinické účinky u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky prokázaným koronárním cévním onemocněním.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu by měly být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko budoucího vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Podávání u pacientů s hypertenzí

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, chlorthalidonu 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a vyšším, kteří byli sledováni po střední dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (>6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu <35 mg/dl nebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) $p=0,65$. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] $p<0,001$). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rasilamlo u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci esenciální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3%. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí C_{max} o 76 % a AUC o 67 %. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Transportéry

MDR1 / Mdr1a / 1b (P-gp) byl v preklinických studiích označen jako hlavní efluxní systém zapojený do intestinální absorpce a biliární exkrece aliskirenu.

Distribuce

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

Biotransformace a eliminace

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od linearity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii u 39 hypertenzních dětí léčených aliskirenem ve věku 6 až 17 let byla podávána denní dávka 2 mg/kg nebo 6 mg/kg aliskirenu ve formě granulí (3,125 mg), farmakokinetické parametry byly podobné těm u dospělých. Výsledky této studie nenaznačují, že by věk, tělesná hmotnost nebo pohlaví měly jakýkoli významný vliv na systémovou expozici aliskirenu (viz bod 4.2).

Výsledky in vitro studie MDR1 na lidské tkáni naznačují, že zraní transportéru MDR1 (P-gp) je závislé na věku a typu tkáně. Byla pozorována vysoká inter-individuální variabilita hladin exprese mRNA (až 600-krát). Exprese MDR1 mRNA v játrech byla statisticky významně nižší ve vzorcích z plodů, novorozenců a kojenců do 23 měsíců.

Věk zralosti transportního systému nelze určit, proto je zde potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu u dětí s nezralým systémem MDR1 (P-gp) (viz "Transportéry" výše a body 4.2, 4.4 a 5.3).

Amlodipin

Absorpce

Po perorální aplikaci terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího léku je vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace

Amlodipin je intenzivně (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity, z nichž 10 % původní sloučeniny a 60 % metabolitů je vylučováno močí.

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů.

Linearita

V terapeutickém rozmezí dávek mezi 5 mg a 10 mg vykazuje amlodipin lineární farmakokinetiku.

Aliskiren/amlodipin

Po perorálním podání přípravku Rasilamlo je medián času do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace 3 hodiny u aliskirenu a 8 hodin u amlodipinu. Rychlost a míra absorpce přípravku Rasilamlo jsou při podání nalačno obdobné jako při podání aliskirenu nebo amlodipinu v monoterapii. Studie bioekvivalence při podání lehkého jídla nebyla pro přípravek Rasilamlo provedena.

Výsledek studie účinku potravy na rychlost a míru absorpce při podání standardního jídla s vysokým obsahem tuku a kombinované tablety s pevným obsahem 300 mg/10 mg ukázal, že jídlo snižuje rychlost i míru absorpce aliskirenu v kombinované tabletě podobnou měrou, jako při podávání aliskirenu v monoterapii. Stejně jako při podání amlodipinu v monoterapii nemělo jídlo na farmakokinetiku amlodipinu v kombinované tabletě žádný vliv.

Charakteristika u pacientů

Aliskiren

Aliskiren je u dospělých pacientů účinné antihypertenzivum při dávkování jednou denně bez ohledu na pohlaví, věk, BMI a etnickou příslušnost.

U starších osob (>65 let) je AUC o 50% vyšší než u mladých jedinců. Pohlaví, váha a etnická příslušnost nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a C_{max} aliskirenu po jednorázovém podání a v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není nutná úprava iniciační dávky (viz bod 4.2 a 4.4). Aliskiren se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podávání aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírným až závažným jaterním onemocněním signifikantně ovlivněna. Následně není u pacientů s mírným až závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

Amlodipin

Doba do dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u starších i mladších jedinců. U starších pacientů bývá clearance amlodipinu snižena, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a poločasu eliminace. Zvýšení AUC a poločasu eliminace u pacientů s městnavým srdečním selháním odpovídaly očekáváním studie v této skupině pacientů (viz bod 4.4).

Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 hypertenzivních dětí ve věku od 1 do 17 let (s 34 pacienty ve věku 6 až 12 let a 28 pacienty ve věku 13 až 17 let) léčených amlodipinem 1,25 až 20 mg podávaných jednou nebo dvakrát denně. U dětí od 6 do 12 let a u dospívajících 13-17 let věku byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5, respektive 27,4 l/hod u mužského pohlaví a 16,4, respektive 21,3 l/hod u ženského pohlaví. Mezi jednotlivými subjekty byla pozorována značná variabilita v expozici. Data u dětí do 6 let věku jsou omezená.

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin.

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s poruchou funkce jater byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o 40-60 %. Proto je u pacientů s poškozením jater nutná opatrnost.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Aliskiren

Kancerogenní potenciál byl hodnocen ve 2leté studii na potkanech a v 6měsíční studii u transgenních myši. Žádný kancerogenní potenciál nebyl zjištěn. U potkanů byl po dávce 1500 mg/kg/den nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cékální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Přestože má aliskiren známou dráždivost, bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenicity. Tato stanovení zahrnovala testy *in vitro* na bakteriálních a savčích buňkách a *in vivo* stanovení na potkanech.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily žádný důkaz embryonální toxicity nebo teratogenicity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatalní ani postnatalní vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Farmakologické studie bezpečnosti neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

Studie u juvenilních zvířat

Studie toxicity opakovaného podávání byla provedena u juvenilních potkanů 8 dnů post-partum po dobu 4 týdnů při podávání dávek aliskirenu 30, 100 nebo 300 mg / kg / den. Byla pozorována vysoká akutní mortalita (do několika hodin) a závažná morbidita u dávek 100 a 300 mg / kg / den (2,3- a 6,8 - násobek maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) na základě mg / m² za předpokladu 60-ti kg hmotnosti dospělého pacienta) bez stanovení příčiny úmrtí a bez známek nebo prodromálních symptomů. Poměr smrtelné dávky 100 mg / kg / den a dávky bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) 30 mg / kg / den je neočekávaně nízký.

Další studie toxicity po opakovaných dávkách byla provedena u juvenilních potkanů 14 dní post-partum po dobu 8 týdnů s dávkováním aliskirenu 30, 100 nebo 300 mg / kg / den. Zpožděná úmrtnost byla pozorována u dávky 300 mg / kg / den (8,5-násobek MRHD na základě mg / m² za předpokladu, 60-ti kg hmotnosti dospělého pacienta), bez stanovené příčiny úmrtí.

U přežívajících juvenilních potkanů nebyl pozorován žádný efekt na chování nebo reprodukci.

Plazmatická expozice aliskirenu (AUC) u potkanů starých 8 dnů byla téměř 4-krát vyšší, než u potkanů starých 14 dnů u dávky 100 mg / kg / den. Expozice aliskirenu v plazmě u potkanů starých 14 dnů byla 85- a 387- krát vyšší než u dospělých potkanů starých 64 dnů.

Studie jednorázového podání byla provedena u juvenilních potkanů starých 14, 21, 24, 28, 31 nebo 36 dnů post-partum. Nebyla pozorována úmrtnost nebo významná toxicita. Plazmatická expozice byla přibližně 100- krát vyšší u potkanů starých 14 dnů a 3- krát vyšší u potkanů starých 21 dnů než u dospělých potkanů.

K ověření vztahů mezi věkem, expozicí aliskirenu a zrání exprese MDR1 a OATP2 u potkanů byla provedena mechanistická studie. Výsledky ukázaly, že vývojové změny expozice aliskirenu korelují s ontogenezí zrání transportéru v jejunu, játrech, ledvinách a mozku.

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u potkanů starých 8 až 28 dnů po intravenózním podání aliskirenu 3 mg / kg. Clearance aliskirenu vzrůstá v závislosti na věku. Clearance u potkanů starých 8 nebo 14 dnů byl podobná, ale v tomto věku představovala clearance jen asi 23% clearance potkanů starých 21 dnů a 16% clearance potkanů starých 28 dní.

Tyto studie ukazují, že nadměrná expozice aliskirenu (> 400-krát vyšší u 8 dní starých potkanů ve srovnání s dospělými potkany) a vysoká akutní toxicita u juvenilních potkanů je způsobena nezralým MDR1, což naznačuje, že u pediatrických pacientů s nezralým MDR1 existuje potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Amlodipin

Bezpečnostní údaje pro amlodipin jsou dobře stanoveny, jak klinicky, tak neklinicky.

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s léčivou látkou související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Rasilamlo

Preklinické studie bezpečnosti ukázaly, že kombinace aliskirenu a amlodipinu byla u potkanů dobře tolerována. Nálezy ve 2- a 13-týdenních studiích toxicity při perorálním podávání u potkanů odpovídaly těmto studiím provedeným s aliskirenem a amlodipinem, kde tyto jednotlivé látky byly podávány samostatně. Nebyly zjištěny žádné nové toxické účinky ani zvýšená závažnost toxických účinků jednotlivých složek přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokristalická celulóza
Krosповidon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah

Hypromelosa
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/PCTFE - Alu blistry:
18 měsíců

PA/Alu/PVC – Alu blistry:
18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56, 98 tablet
Vícečetné balení obsahuje 280 tablets (20 balení po 14)

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
Jedno balení obsahuje 30, 90 tablet
Jednodávkové balení (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 56x1 tablet
Vícečetné balení s jednodávkovými blistry (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 98x1 tablet
(2 balení po 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56 tablet
Vícečetné balení obsahuje 98 tablet (2 balení po 49) a 280 tablet (20 balení po 14)

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení nebo síly přípravku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/686/043-056

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. duben 2011

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách
Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ/KRABIČKA PRO BALENÍ S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (perforovaný jednodávkový blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56x1 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/001	14 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/010	14 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/002	28 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/011	28 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/003	30 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/004	56 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/012	56 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/007	56x1 tableta (PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/686/005	90 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/006	98 tablet (PVC/PCTFE blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

STŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49 tablet.
Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49x1 tabletu.
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení, každé obsahuje 14 tablet.
Nesmí být prodáváno samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/013	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/008	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/686/009	280 tablet (20x14, PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/014	280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

ÚDAJE UDÁVANÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení obsahující 98 (2 balení po 49) tablet.

Vícečetné balení obsahující 280 (20 balení po 14) tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITÍ

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/013	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/008	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/686/009	280 tablet (20x14, PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/014	280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

**BLISTRY (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)
POUZE KALENÁRNÍ BLISTRY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PERFOROVANÝ JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (PCTFE)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ/KRABÍČKA PRO BALENÍ S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (perforovaný jednodávkový blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 150 mg/10 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56x1 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/015	14 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/024	14 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/016	28 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/025	28 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/017	30 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/018	56 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/026	56 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/021	56x1 tableta (PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/686/019	90 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/020	98 tablet (PVC/PCTFE blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**STŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rasilamlo 150 mg/10 mg potahované tablety
Aliskirenium/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenium 150 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49 tablet.
Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49x1 tabletu.
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení, každé obsahuje 14 tablet.
Nesmí být prodáváno samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/027

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)

EU/1/11/686/022

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

EU/1/11/686/023

280 tablet (20x14, PVC/PCTFE blistry)

EU/1/11/686/028

280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

ÚDAJE UDÁVANÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 150 mg/10 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení obsahující 98 (2 balení po 49) tablet.

Vícečetné balení obsahující 280 (20 balení po 14) tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITÍ

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/027

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)

EU/1/11/686/022

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

EU/1/11/686/023

280 tablet (20x14, PVC/PCTFE blistry)

EU/1/11/686/028

280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

**BLISTRY (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)
POUZE KALENDÁŘNÍ BLISTRY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 150 mg/10 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
PERFOROVANÝ JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (PCTFE)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 150 mg/10 mg tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ/KRABIČKA PRO BALENÍ S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (perforovaný jednodávkový blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg(jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56x1 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/029	14 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/038	14 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/030	28 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/039	28 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/031	30 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/032	56 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/040	56 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/035	56x1 tableta (PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/686/033	90 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/034	98 tablet (PVC/PCTFE blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

STŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49 tablet.
Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49x1 tabletu.
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení, každé obsahuje 14 tablet.
Nesmí být prodáváno samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/041	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/036	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/686/037	280 tablet (20x14, PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/042	280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

ÚDAJE UDÁVANÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VíCEČETNÉHO BALENÍ (S „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení obsahující 98 (2 balení po 49) tablet.

Vícečetné balení obsahující 280 (20 balení po 14) tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITÍ

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/041	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/036	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/686/037	280 tablet (20x14, PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/042	280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

**BLISTRY (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)
POUZE KALENÁRNÍ BLISTRY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
PERFOROVANÝ JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (PCTFE)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ/KRABÍČKA PRO BALENÍ S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (perforovaný jednodávkový blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56x1 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/043	14 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/052	14 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/044	28 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/053	28 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/045	30 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/046	56 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/054	56 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/686/049	56x1 tableta (PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/686/047	90 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/686/048	98 tablet (PVC/PCTFE blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

STŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49 tablet.
Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49x1 tabletu.
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení, každé obsahuje 14 tablet.
Nesmí být prodáváno samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/055

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)

EU/1/11/686/050

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

EU/1/11/686/051

280 tablet (20x14, PVC/PCTFE blistry)

EU/1/11/686/056

280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

ÚDAJE UDÁVANÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení obsahující 98 (2 balení po 49) tablet.

Vícečetné balení obsahující 280 (20 balení po 14) tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITÍ

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/686/055

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)

EU/1/11/686/050

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

EU/1/11/686/051

280 tablet (20x14, PVC/PCTFE blistry)

EU/1/11/686/056

280 tablet (20x14, PA/Alu/PVC blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

**BLISTRY (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)
POUZE KALENÁRNÍ BLISTRY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg potahované tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
PERFOROVANÝ JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (PCTFE)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg tablety
Aliskirenum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rasilamlo 150 mg/5 mg potahované tablety
Rasilamlo 150 mg/10 mg potahované tablety
Rasilamlo 300 mg/5 mg potahované tablety
Rasilamlo 300 mg/10 mg potahované tablety
Aliskirenium/amlodipinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rasilamlo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasilamlo užívat
3. Jak se přípravek Rasilamlo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rasilamlo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rasilamlo a k čemu se používá

Co je Rasilamlo

Rasilamlo obsahuje dvě léčivé látky, nazývané aliskiren a amlodipin. Obě tyto látky pomáhají upravovat vysoký krevní tlak (hypertenzi).

Aliskiren je inhibitor reninu. Ten snižuje množství angiotenzinu II, který může organismus produkovat. Angiotenzin II působí zúžení cév, což zvyšuje krevní tlak. Snižení množství angiotenzinu II umožňuje uvolnění cév a tím snížení krevního tlaku.

Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných blokátory kalciových kanálů, které pomáhají upravovat vysoký krevní tlak. Amlodipin způsobuje rozšíření a uvolnění krevních cév a tím snížení krevního tlaku.

Vysoký krevní tlak zvyšuje zatížení srdce a cév. Pokud toto trvá dlouhou dobu, mohou být poškozeny cévy mozku, srdce a ledvin. To může způsobit mozkovou příhodu, srdeční selhání, infarkt nebo selhání ledvin. Snižování krevního tlaku k normálním hodnotám snižuje riziko vzniku těchto příhod.

K čemu se Rasilamlo používá

Rasilamlo se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven aliskirenem nebo amlodipinem, pokud jsou podávány samostatně.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasilamlo užívat

Neužívejte Rasilamlo

- jestliže jste alergický(á) na aliskiren nebo amlodipin, na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na kterékoli další dihydropyridinové deriváty (známé jako blokátory vápníkových kanálů).
- jestliže se u Vás vyskytly následující formy angioedému (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka):
 - angioedém v souvislosti s užíváním aliskirenu
 - dědičný angioedém
 - angioedém bez známé příčiny
- pokud jste ve třetím až devátém měsíci těhotenství
- jestliže užíváte některý z následujících léčivých přípravků
 - cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy)
 - itrakonazol (léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňových onemocnění)
 - chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu)
- jestliže máte diabetes (cukrovku) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu jako je enalapril, lisinopril, ramipril nebo
 - blokátorem receptoru pro angiotenzin II jako je valsartan, telmisartan, irbesartan
- jestliže je pacient mladší než 2 roky.
- jestliže máte velmi nízký krevní tlak
- jestliže jste utrpěl/a šok, včetně kardiogenního šoku
- jestliže máte zúžení aortální srdeční chlopně (aortální stenózu)
- jestliže trpíte srdečním selháním po akutním infarktu myokardu

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká, sdělte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rasilamlo se poradte se svým lékařem:

- jestliže trpíte zvracením nebo průjmem nebo pokud užíváte diuretika (léky, které zvyšují množství moči- močopudné léky)
- jestliže se u Vás objevil angioedém (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka). Pokud se tyto příznaky u vás objeví, přestaňte užívat přípravek Rasilamlo a kontaktujte svého lékaře
- jestliže jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu jako je enalapril, lisinopril, ramipril nebo
 - blokátorem receptoru pro angiotenzin II jako je valsartan, telmisartan, irbesartan
- jestliže máte diabetes (zvýšení cukru v krvi)
- jestliže trpíte srdečními potížemi
- jestliže máte dietu se sníženým přísunem soli
- jestliže množství vyloučené moči za 24 hodin a více významně poklesne a/nebo jestliže trpíte závažnou poruchou funkce ledvin (např. pokud potřebujete dialýzu) nebo zúžením či uzavřením tepen, které zásobují ledviny krví
- jestliže máte poruchu funkce ledvin, lékař důkladně zvaží, zda je přípravek Rasilamlo pro Vás vhodný a může se rozhodnout Vás důkladně sledovat
- jestliže máte problémy s játry (zhoršenou funkci jater)
- jestliže máte stenózu renální artérie (zúžení cév v jedné nebo obou ledvinách)
- jestliže máte závažné městnavé srdeční selhávání (druh onemocnění srdce, kdy srdce nemůže vhnět dostatečné množství krve do těla)

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek Rasilamlo“

Děti a dospívající

Rasilamlo je určen pro použití u dospělých.

Rasilamlo se nesmí používat u dětí od narození do 2 let. Rasilamlo se nemá používat u dětí od 2 do 6 let a nedoporučuje se ho podávat dětem a dospívajícím od 6 do 18 let věku.

Starší osoby

U většiny pacientů ve věku 65 let a starších nevykazuje dávka aliskirenu 300 mg oproti dávce 150 mg dodatečný prospěch při snižování krevního tlaku.

Další léčivé přípravky a přípravek Rasilamlo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Prosím, informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z následujících léčivých přípravků:

- inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu- blokátorem receptoru pro angiotenzin II nebo inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (viz také informace v bodech „Neužívejte přípravek Rasilamlo“ a „Upozornění a opatření“).
- léky snižující krevní tlak, diuretika (léky zvyšující množství moči), zvláště draslík šetřící léky, doplňky draslíku, náhrady soli obsahující draslík, nebo heparin
- ketokonazol, léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňové infekce
- verapamil (léčivý přípravek užívaný ke snížení krevního tlaku, úpravě srdečního rytmu nebo k léčbě anginy pectoris)
- klarithromycin, telithromycin, erythromycin, což jsou antibiotika užívaná k léčbě infekcí
- amiodaron, lék užívaný k úpravě srdečního rytmu
- atorvastatin, lék užívaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu.
- furosemid nebo torasemid léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- antiepileptika (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon)
- rifampicin, lék užívaný k prevenci či léčbě infekcí
- třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*), bylinný lék užívaný ke zlepšení nálady
- určité typy léčivých přípravků, které odstraňují bolest, nazývané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs) (užívané zvláště pacienty nad 65 let)
- diltiazem, lék užívaný k léčbě srdečních potíží
- ritonavir, lék užívaný k léčbě virových infekcí

Váš lékař může potřebovat změnit Vaši dávku a/nebo udělat jiná opatření, pokud užíváte některý z následujících léků:

- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- některé léčivé přípravky užívané k léčbě infekcí, jako ketokonazol

Přípravek Rasilamlo s jídlem a pitím

Neužívejte tento přípravek společně s ovocnou šťávou a/nebo s nápoji obsahujícími rostlinné výtažky (včetně bylinných čajů).

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek, pokud jste těhotná nebo kojíte (viz bod Neužívejte Rasilamlo). Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku, přestaňte ho okamžitě užívat a poraďte se se svým lékařem. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař Vám doporučí ukončit užívání přípravku Rasilamlo před otěhotněním a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Rasilamlo. Podávání přípravku Rasilamlo se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je užíván po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem Rasilamlo není doporučena matkám, které kojí. Váš lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, zejména pokud je Vaše dítě novorozené nebo předčasně narozené.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Amlodipin, jedna z léčivých látek u Rasilamlo, může způsobovat závratě nebo ospalost. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, neřídte dopravní prostředek, nepoužívejte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Rasilamlo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře a nepřekračujte doporučené dávkování. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklou dávkou přípravku Rasilamlo je jedna tableta denně.

Účinek na krevní tlak je pozorován během 1 týdne a maximálního účinku je dosaženo přibližně 4. týden. Pokud nedojde k úpravě krevního tlaku po 4 až 6 týdnech, může Váš lékař Vaši dávku upravit.

Způsob podání

Tablety spolkněte celé a zapijte vodou. Tento přípravek užívejte jednou denně s menším množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Neužívejte tento přípravek společně s ovocnou šťávou a/nebo s nápoji obsahujícími rostlinné výtažky (včetně bylinných čajů). V průběhu léčby může lékař upravit dávku v závislosti na poklesu krevního tlaku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rasilamlo, než jste měl(a)

Pokud jste náhodou užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Rasilamlo, poraďte se okamžitě s lékařem. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rasilamlo

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku tohoto léčivého přípravku, vezměte si ji, jakmile si na to vzpomenete a další dávku si vezměte v obvyklém čase. Pokud si jen vzpomenete na zapomenutou dávku následující den, vezměte si jednoduše další dávku v obvyklém čase. **Nezdvojnásobujte** následující dávku (neberte dvě tablety najednou), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Nepřestávejte s užíváním tohoto léčivého přípravku, i když se budete cítit dobře, pokud Vám to lékař neřekne. Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepozorují žádné příznaky tohoto onemocnění. Mnoho se jich může cítit docela normálně. Je velmi důležité, abyste užíval(a) tento lék přesně podle pokynů svého lékaře, a tak dosáhl(a) nejlepších výsledků a snížil(a) riziko nežádoucích účinků. Dodržujte návštěvy u svého lékaře přesto, že se budete cítit dobře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Na počátku léčby přípravkem Rasilamlo se může vyskytnout omdlění a/nebo závratě související s nízkým krevním tlakem. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, **okamžitě** to sdělte svému lékaři.

Pokud jde o jakoukoli kombinaci dvou léčivých látek, nelze vyloučit nežádoucí účinky doprovázející každou jednotlivou léčivou látku. Nežádoucí účinky hlášené dříve pro jednu ze dvou léčivých látek (aliskiren a hydrochlorothiazid) Rasilamlo, které jsou uvedeny níže, se mohou vyskytnout u přípravku Rasilamlo.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné :

U několika málo pacientů se objevily tyto nežádoucí účinky. **Pokud se vyskytne kterýkoli z uvedených, sdělte to okamžitě svému lékaři:**

- Závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza a / nebo reakce sliznice ústní - červená kůže, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže, horečka) (*méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob*)
- Těžká alergická reakce s příznaky jako vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů nebo jazyka, potíže s dýcháním, závratě (*vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob*).
- Nevolnost, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč, nebo zežloutnutí kůže a očí (mezi příznaky může být onemocnění jater) (*není známo*).

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- nízký krevní tlak
- otoky, včetně otoku rukou, kotníků nebo nohou (periferní edém)
- průjem
- bolest kloubů (artralgie)
- vysoká hladina draslíku v krvi
- závratě
- ospalost
- bolest hlavy
- návaly horka
- bolesti břicha
- nevolnost
- únava
- palpitace (bušení srdce).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- kožní vyrážka (to může být rovněž příznakem alergických reakcí nebo angioedému – viz níže odstavec „Vzácné“)
- potíže s ledvinami, včetně akutního selhání ledvin (silně snížená tvorba moči)
- závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza a/nebo reakce ústní sliznice – zrudnutí, puchýřky na rtech, v oku nebo ústech, odlupování kůže, horečka)
- kašel
- svědění
- vyrážka (včetně svědivé vyrážky a kopřivky)
- zvýšená hladina jaterních enzymů
- nespavost
- změny nálady (včetně úzkosti)
- deprese
- třes
- poruchy chuti
- náhlé dočasné ztráty vědomí
- snížení kožní citlivosti
- brnění či znecitlivění
- poruchy zraku (včetně zdvojeného vidění)
- zvonění v uších;
- dušnost
- rýma
- zvracení
- pocity nevolnosti po jídle
- změny trávení (včetně průjmu a zácpy)
- sucho v ústech
- vypadávání vlasů
- nachové skvrny na pokožce
- změny barvy pokožky
- nadměrné pocení
- výsev vyrážky po celém těle
- bolesti svalů
- svalové křeče
- bolesti zad
- poruchy močení
- noční močení
- časté močení
- impotence
- zvětšení prsů u mužů
- bolest na hrudi
- slabost
- bolest
- pocity celkové nevolnosti
- zvýšení hmotnosti
- úbytek hmotnosti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob):

- těžké alergické reakce (anafylaktické reakce)
- alergické reakce (přecitlivělost) a angioedém (příznaky, které mohou zahrnovat potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě)
- zvýšená hladina kreatininu v krvi
- zrudnutí pokožky (erytém)
- zmatenost

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob):

- snížený počet bílých krvinek a krevních destiček
- vysoká hladina krevního cukru
- zvýšená ztuhlost svalů a nemožnost protažení
- pocity brnění nebo znecitlivění s pocity pálení prstů na rukou a nohou
- srdeční infarkt
- nepravidelný srdeční rytmus
- zánět krevních cév
- prudká bolest nadbříšku
- zánět žaludeční sliznice
- krvácení, přecitlivělé nebo oteklé dásně
- zánět jater; porucha funkce jater
- abnormální výsledky vyšetření funkce jater
- kožní reakce se zarudnutím a olupováním kůže, puchýře na rtech, očích či v ústech
- suchá kůže, vyrážka, svědicí vyrážka
- kožní vyrážka se šupinatěním nebo olupováním
- vyrážka, červená kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, horečka
- otok tváře a hrdla
- zvýšená kožní citlivost na sluneční záření

Není známo (četnost nemůže být stanovena z dostupných údajů):

- závratě s točením hlavy
- nízká hladina sodíku v krvi

Pokud se kterýkoli z uvedených nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři. Může být nutné přerušit užívání přípravku Rasilamlo.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rasilamlo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah a dohled dětí

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rasilamlo obsahuje

- Jedna potahovaná tableta Rasilamlo 150 mg/5 mg obsahuje 150 mg aliskirenu (jako aliskireni fumaras) a 5 mg amlodipinu (jako amlodipini besilas). Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza, krospovidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, žlutý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).
- Jedna potahovaná tableta Rasilamlo 150 mg/10 mg obsahuje 150 mg aliskirenu (jako aliskireni fumaras) a 10 mg amlodipinu (jako amlodipini besilas). Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza, krospovidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek a žlutý oxid železitý (E172).
- Jedna potahovaná tableta Rasilamlo 300 mg/5 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskireni fumaras) a 5 mg amlodipinu (jako amlodipini besilas). Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza, krospovidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek a žlutý oxid železitý (E172).
- Jedna potahovaná tableta Rasilamlo 300 mg/10 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskireni fumarasa 10 mg amlodipinu (jako amlodipini besilas). Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza, krospovidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Rasilamlo vypadá a co obsahuje toto balení

Rasilamlo 150 mg/5 mg potahované tablety jsou světle žluté vypouklé oválné potahované tablety s potiskem „T2“ na jedné a „NVR“ na druhé straně.

Rasilamlo 150 mg/10 mg potahované tablety jsou žluté vypouklé oválné potahované tablety s potiskem „T7“ na jedné a „NVR“ na druhé straně.

Rasilamlo 300 mg/5 mg potahované tablety jsou tmavě žluté vypouklé oválné potahované tablety s potiskem „T11“ na jedné a „NVR“ na druhé straně.

Rasilamlo 300 mg/10 mg potahované tablety jsou žlutohnědé vypouklé oválné potahované tablety s potiskem „T12“ na jedné a „NVR“ na druhé straně.

Rasilamlo je dostupné v baleních po 14, 28, 56 nebo 98 tabletách (v kalendářních blistrech), 30 nebo 90 tabletách (v normálních blistrech) a 56x1 tableta (v perforovaných jednodávkových blistrech).

Je také dostupné ve vícečetných baleních po 98 tabletách (2 balení po 49) a 280 tabletách (20 balení po 14) v kalendářních blistrech a 98x1 tableta (2 balení po 49x1 tableta) v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být dostupné všechny obsahy balení nebo síly přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

Výrobce

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA IV

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ DOPORUČUJÍCÍ ZMĚNY PODMÍNEK
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) aliskirenu / aliskirenu, amlodipinu / aliskirenu, hydrochlorothiazidu, dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Hlášení řady závažných a nezávažných nežádoucích účinků (ADR) z post-marketingových dat týkající se "hyponatremie", vyvolalo obavy, které vedly k podání souhrnného hodnocení od držitele rozhodnutí o registraci (MAH). Souhrnný přehled obsahuje 187 případů, z nichž 57 bylo dostatečně zdokumentováno, v 8 z těchto případů nelze vyloučit příčinnou souvislost. Ve 3 dalších případech těžká hyponatremie spojené s neurologickými příznaky, jako je edém mozku nebo významná zmatenost a mozkový edém, nelze kauzalitu také vyloučit.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil analýzu s 1407 případy "dyspnoe". Ve 13 z nich příznaky úplně odezněly a ve třech případech se příznaky opět navrátily. PRAC považuje případy odeznění příznaků a jejich opětovné navrácení za důležité informace, o kauzalitě, která přispívá k potvrzení bezpečnostních signálů.

Proto s ohledem na dostupné údaje o aliskirenu / aliskirenu, amlodipinu / aliskirenu, hydrochlorothiazidu, považuje PRAC změny v informacích za oprávněné. CHMP souhlasí s vědeckými závěry předloženými výborem PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se aliskirenu / aliskirenu, amlodipinu / aliskirenu, hydrochlorothiazidu, zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravků obsahujících aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydrochlorothiazid je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.