

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (*Aliskirenum*) (hemifumaraadina) ja 5 mg amlodipiini (*Amlodipinum*) (besülaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Helekollane, kumer, ovaalne, viltulõigatud äärtega tablett, mille ühele poolele on pressitud „T2” ja teisele „NVR”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rasilamlo on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanud patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrolli all aliskireeni või amlodipiini monoteeraapiaga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Rasilamlo soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime avaldub 1 nädala jooksul ja maksimaalset toimet täheldatakse ligikaudu 4 nädala jooksul. Kui vererõhk ei ole langenud pärast 4...6 nädalat kestnud ravi, võib annust suurendada kuni maksimaalse annuseni 300 mg aliskireeni/10 mg amlodipiini. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda patsiendi kliinilise ravivastuse alusel.

Rasilamlo't võib manustada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega välja arvatud kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (AKE inhibiitorid) või angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) diabeediga või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Annustamine patsientidele, kelle vererõhku ei õnnestu adekvaatselt kontrollida aliskireeni või amlodipiini monoteeraapiaga

Rasilamlo 150 mg/5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud ainult 150 mg aliskireeni või 5 mg amlodipiiniga.

Patsiendi, kellel esinevad annustamist piiravad kõrvaltoimed ravimi ühe koostisosa suhtes, võib üle viia Rasilamlo annusele, mis sisaldab vähem vastavat toimeainet, et saavutada samasugust vererõhu langust.

Enne fikseeritud kombinatsioonile üleminekut võib olla soovitatav mõlema komponendi annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt näidustatud ja kooskõlas ülalmainitud annustamisega, võib kaaluda otsest üleminekut monoteeraapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (GFR vastavalt 89...60 ml/min/1,73 m² ja 59...30 ml/min/1,73m², vt lõigud 4.4 ja 5.2). Rasilamlo't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamissoovitusi kehtestatud. Raske maksakahjustuse korral ei ole amlodipiini farmakokineetikat uuritud; seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui Rasilamlo't manustatakse maksakahjustusega patsientidele.

Eakad (üle 65-aastased)

Kogemused Rasilamlo kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb nende patsientide puhul olla eriti tähelepanelik. Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

Lapsed

Rasilamlo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Rasilamlo on vastunäidustatud lastele alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ning seda ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat seoses ohutusriskidega, mis tulenevad aliskireeni võimalikust üleekspositsioonist (vt lõigud 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3).

Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos väheses veega. Rasilamlo't tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Vältima peaks koosmanustamist puuviljamahlaga ja/või taimeekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimeteed) (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes või teistes dihidropüridiini derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse esimene ja teine trimester (vt lõik 4.6).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonasooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Rasilamlo samaaegne kasutamine AKE inhibiitorit või ARB-i sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.
- Lapsed sünnist kuni 2 aasta vanuseni (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Raske ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Rasilamlo'ga katkestada (vt lõik 4.8).

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardioopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On teatatud hüpotensioonist, süngoobist, insuldist, hüperkaleemiast ja neerutalitluse langusest (k.a äge neerupuudulikkus) eelsoodumusega isikutel, eriti kombinatsioonravi korral ravimitega, mis mõjutavad seda süsteemi (vt lõik 5.1). Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi, kombineerides aliskireeni AKE inhibiitori või ARB-iga. Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

Südamepuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, kasutada ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Aliskireeni puhul puuduvad andmed kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse kohta südamepuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel südamepuudulikkust ravitakse furosemiidi või torasemiidiga, tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Sümptomaatilise hüpotensiooni risk

Rasilamlo-ravi alustamise järgselt võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon järgmistel juhtudel:

- Väljendunud vedelikuvaeguse või naatriumivaegusega patsiendid (nt patsiendid, kes saavad suuri diureetikumi annuseid)
- Aliskireeni ja teiste RAASi mõjutavate ainete kooskasutamine.

Vedeliku- või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne Rasilamlo manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all. Tüsistusteta hüpertensiooniga patsientidel, kellele lühiajalistes kontrollitud uuringutes manustati Rasilamlo't, esines hüpotensiooni harva (0,2%).

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud aliskireeni kasutamist hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ või $1,70 \text{ mg/dl}$ naistel ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ või $2,00 \text{ mg/dl}$ meestel ja/või $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anamneesis dialüüs, nefrootiline sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Raske neerukahjustusega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele ei ole Rasilamlo soovitatav.

Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, tuleb ka Rasilamlo manustamisega olla ettevaatlik, kui samal ajal esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüповoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmise koheselt lõpetada.

Turuletulekujärgselt on aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud. Rasilamlo manustamisel maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema patsientide ravimisel, kellel esineb aordi- või mitraalstenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Rasilamlo kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, on ka aliskireeniga ravitud neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse, sh akuutse neerupuudulikkuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Turuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse).

Mitmel sellisel patsiendil oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate teiste ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Eriline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Rasilamlo kasutamine kohe lõpetada ning alustada asjakohast ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsiente tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest, eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo-, jäsemete, silmade, huulte või keeletursest. Keele, häälepilu või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

Lapsed

Aliskireen on P-glükoproteiini (P-gp) substraat ning väljaarenemata P-gp transportersüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks. Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transportersüsteem välja arenenud (vt lõigud 5.2 ja 5.3). Seega on Rasilamlo vastunäidustatud lastele alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ning seda ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat.

Piiratud ohutusandmed on saadaval farmakokineetika uuringust, mis viidi läbi 39-l aliskireenravi saanud hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 18 aastat (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teave Rasilamlo koostoimete kohta

Teiste ravimite ja Rasilamlo vaheliste koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Seetõttu on selles lõigus toodud teave selle preparaadi üksikkomponentide teadaolevate koostoimete kohta teiste ravimitega.

Tervetel vabatahtlikel ei põhjustanud aliskireeni ja amlodipiini koosmanustamine olulisi muutusi kummagi komponendi tasakaaluseisundi farmakokineetilises plasmakontsentratsioon (AUC) ega maksimaalses plasmakontsentratsioonis (C_{max}).

Teave aliskireeni koostoimete kohta

Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

- *Tugevad P-gp inhibiitorid*

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C_{max} ligikaudu 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Tõus võib olla suurem aliskireeni suuremate annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C_{max} vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)

- *Puuviljamahl ja taimeekstrakte sisaldavad joogid*

Puuviljamahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C_{max} väärtuste languseni. Greipfruudimahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga põhjustas aliskireeni AUC 61% vähenemise ja tarvitamine koos 300 mg aliskireeniga põhjustas AUC 38% vähenemise. Apelsinimahla või õunamahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis vastavalt aliskireeni AUC 62% ja 63% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest puuviljamahla komponentide poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu puuviljamahla koos Rasilamlo'ga tarvitada. Taimeekstrakte sisaldavate jookide (kaasa arvatud taimeteed) mõju aliskireeni imendumisele ei ole uuritud. Potentsiaalselt aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumist inhibeerivad ühendid on laialt levinud puuviljades, juurviljades ja paljudes teistes taimsetes toodetes. Seetõttu ei tohi taimeekstrakte sisaldavaid jooke, kaasa arvatud taimeteesid, koos Rasilamlo'ga tarvitada.

Kahekordne RAAS blokaad aliskireeni, ARBi või AKE inhibiitoritega

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAAS kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus

- *P-gp koostoimed*

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumisel soolde ja eritumisel sapiga (vt lõik 5.2). P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust ligikaudu 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka erinevate substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

- *Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid*

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimet peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktist ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel koos ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

- *Kaaliumitaset mõjutavad ravimid*

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA' dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisaldus seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik.

- *Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd)*

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVA' dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

- *Furosemiid ja torasemiid*

Aliskireeni ja furosemiidi suukaudne koosmanustamine ei mõjutanud aliskireeni farmakokineetikat, kuid vähendas furosemiidi plasmakontsentratsiooni 20...30% võrra (aliskireeni mõju intramuskulaarselt või intravenoosselt manustatavale furosemiidile ei ole uuritud). Võrreldes ainult furosemiidi manustamisega vähenes furosemiidi mitmekordse annuse (60 mg/ööpäevas) ja aliskireeni (300 mg/ööpäevas) koosmanustamise järgselt südamepuudulikkusega patsientidele naatriumi eritumine uriiniga ja uriini hulk esimese 4 tunni jooksul vastavalt 31% ja 24% võrra. Samaaegselt furosemiidi ja 300 mg aliskireeniga ravitud patsientide keskmine kehakaal (84,6 kg) oli kõrgem kui ainult furosemiidiga ravitud patsientide kehakaal (83,4 kg). Väiksemaid muutusi furosemiidi farmakokineetikas ja efektiivsuses täheldati aliskireeni annusega 150 mg/ööpäevas.

Olemasolevad kliinilised andmed ei näita, et aliskireeniga koosmanustamisel suureneksid torasemiidi annused. Torasemiidi eritumist neerude kaudu vähendab orgaaniliste anioonide transporter (OAT). Aliskireen eritub neerude kaudu vähesel määral, suukaudsel manustamisel eritub ainult 0,6% aliskireeni annusest uriiniga (vt lõik 5.2). Siiski on näidatud, et aliskireen on orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidi 1A2 (OATP1A2) substraat (vt koostoimed orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitoritega), seega võib aliskireen potentsiaalselt vähendada torasemiidi plasmakontsentratsiooni mõjutades imendumisprotsessi.

Seetõttu on patsientidel, kes saavad nii suukaudset furosemiidi või torasemiidi kui ka aliskireeni, soovitatav jälgida furosemiidi või torasemiidi toimet furosemiid- või torasemiidravi ja aliskireenravi alustamisel ja annuse kohandamisel, et vältida muutusi ekstratsellulaarse vedeliku mahus ja võimalikku vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.4).

- *Varfariin*

Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

- *Koostoimed toiduga*

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist (vt lõik 4.2). Olemasolevad kliinilised andmed ei toeta erinevate toitude ja/või jookide mõju, kuid sellest tulenevat potentsiaalset aliskireeni biosaadavuse vähenemist ei ole uuritud ja seetõttu ei saa seda välistada. Aliskireeni ei tohi tarvitada koos puuviljamahla või taimeekstrakte sisaldavate jookidega, kaasa arvatud taimeteedega.

Koostoimed puuduvad

- Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

- Aliskireeni manustamisel koos metformiini (↓28%), amlodipiini (↑29%) või tsimetidiiniga (↑19%) muutus aliskireeni C_{max} või AUC 20...30%. Manustamisel koos atorvastatiiniga suurenesid aliskireeni püsikontsentratsioon AUC ja C_{max} 50%. Aliskireeni samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta aliskireeni või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

- Aliskireen võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

- *CYP450-ga seotud koostoimed*

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Seetõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite plasmakontsentratiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega koostoimeid CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induktsioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni plasmakontsentratiooni (vt. teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimed lõigus 4.5).

- *P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid*

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Manustamisel koos atorvastatiiniga (80 mg) suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsioon AUC ja C_{max} 50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et aliskireeni biosaadavusel on määrama tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada aliskireeni biosaadavust.

- *Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraatide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid puuviljamahlagaga).

Teave amlodipiini koostoimete kohta

Teiste ravimite toime amlodipiinile

Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus

- *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini plasmakontsentratsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

- *CYP3A4 indutseerijad*

Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

- *Greipfruudimahl*

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahla ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

- *Dantroleen (infusioon)*

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiat ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravimise vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

Amlodipiini toime teistele ravimitele

- Amlodipiini vererõhku alandavad toimed summeeruvad teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavate toimetega.

- Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini plasmakontsentratsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

Koostoimed puuduvad

- Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasilamlo't määravad arstid peavad viljakas eas naisi nõustama võimalike riskide suhtes raseduse ajal. Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, sest naised, kes plaanivad rasestuda, ei tohi Rasilamlo't kasutada.

Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireeni teratogeensust (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS-i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärengude ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt RAAS-i mõjutavaid ravimeid, ei tohi ka aliskireeni kasutada raseduse esimese trimestri ajal või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

Amlodipiini ohutus rasedusele ei ole tõestatud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega ei ole näidanud mingit toksilisust, välja arvatud sünnituse hilinemine ja sünnitustegevuse pikenedamine annuste korral, mis on 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad annused inimesel (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutamist soovitatakse ainult siis, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

Rasilamlo't ei tohi kasutada raseduse esimesel trimestril. Rasilamlo on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõik 4.3).

Raseduse avastamisel tuleb ravi Rasilamlo'ga lõpetada võimalikult kiiresti.

Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen ja/või amlodipiin erituvad rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Kuna andmed aliskireeni ja amlodipiini eritumise kohta looma või inimese rinnapiimaga on ebapiisavad/piiratud, ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Seetõttu ei soovitata imetavatel naistel Rasilamlo't kasutada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Rasilamlo-ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Kliinilised andmed Rasilamlo kasutamise mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3). Rottide fertiilsust ei mõjutanud aliskireeni manustamine annustes 250 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et Rasilamlo võtmise ajal võib mõnikord esineda peeringlust või uimasust.

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui amlodipiini kasutavatel patsientidel esineb peeringlust, peavalu, väsimust või iiveldust, võib reaktsioonivõime olla häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rasilamlo alltoodud ohutusprofiil põhineb Rasilamlo kliinilistel uuringutel ja üksikute komponentide (aliskireen või amlodipiin) teadaoleval ohutusprofiilil. Üle 75-aastaste ja vanemate patsientide puhul on Rasilamlo ohutuse kohta saadud andmete hulk piiratud.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed Rasilamlo puhul on hüpotensioon ja perifeersed tursed. Rasilamlo koostisosade (aliskireen ja amlodipiin) varem teatatud ja tabeli kujul kõrvaltoimete loetelus esitatud kõrvaltoimed võivad esineda ka Rasilamlo puhul.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Kõrvaltoimed on reastatud esinemissageduse järjekorras (kõige sagedasem esimesena), kasutades järgnevat põhimõtet: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabelis on esitatud kõrvaltoimed, mida on täheldatud Rasilamlo või selle ühe või mõlema toimeaine puhul monoterapiana. Kui kõrvaltoimet on täheldatud rohkem kui ühe kombinatsioonis oleva toimeaine puhul, kasutatakse tabelis esitamiseks suuremat esinemissagedust.

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga harv	Leukopeenia ^{am} , trombotsütopeenia ^{am}
Immuunsüsteemi häired	
Harv	Anafülaktiline reaktsioon ^a , ülitundlikkusreaktsioonid ^a
Väga harv	Allergilised reaktsioonid ^{am}
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga harv	Hüperglükeemia ^{am}
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt	Unetus ^{am} , meeleolu kõikumised (sh ärevus) ^{am} , depressioon ^{am}
Harv	Segasusseisund ^{am}
Närvisüsteemi häired	
Sage	Unisus ^{am} , peavalu (eriti ravi alguses) ^{am}
Aeg-ajalt	Treemor ^{am} , düsgeusia ^{am} , minestamine ^{am} , hüpoesteesia ^{am} , paresteesia ^{am}
Väga harv	Hüpertoonia ^{am} , perifeerne neuropaatia ^{am}
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	Nägemishäired (sh diploopia) ^{am}
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	Tinnitus ^{am}
Teadmata	Vertiigo ^a
Südame häired	
Sage	Pearinglus ^{a,am} , südamepekslemine ^{a,am} , perifeerne turse ^{c,a,am*}
Väga harv	Müokardiinfarkt ^{am} , arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon) ^{am}
Vaskulaarsed häired	
Sage	Nahaõhetus ^{am} , hüpotensioon ^{c,a,am}
Väga harv	Vaskuliit ^{am}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired	
Aeg-ajalt	Düspnoe ^{a,am} , riniit ^{am} , köha ^{a,am}
Seedetrakti häired	
Sage	Kõhulahtisus ^a , valu ülakõhus ^{am} , iiveldus ^{a,am}
Aeg-ajalt	Oksendamine ^{a,am} , düspepsia ^{am} , muutused sooletegevuses (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus) ^{am} , suukuivus ^{am}
Väga harv	Pankreatiit ^{am} , gastriit ^{am} , igemete hüperplaasia ^{am}
Maksa ja sapiteede häired	
Väga harv	Hepatiit ^{a,am} , ikterus ^{a,am} , maksaensüümide aktiivsuse tõus (enamasti koos kolestaasiga) ^{am}
Teadmata	Maksahäired ^{a,**} , maksapuudulikkus ^{a,***}

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ^a , suulimaskesta reaktsioonid ^a , lööve ^{a,am} , kihelus ^{a,am} , nõgestõbi ^{a,am} , alopeetsia ^{am} , purpur ^{am} , naha värvuse muutumine ^{am} , hüperhidroos ^{am} , eksanteem ^{am}
Harv	Angioödeem ^a , erüteem ^a
Väga harv	Multiformne erüteem ^{am} , eksfoliatiivne dermatiit ^{am} , Stevens-Johnsoni sündroom ^{am} , Quincke ödeem ^{am} , valgustundlikkus ^{am}
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	Liigesevalu ^{a,am} , pahklupiirkonna turse ^{am}
Aeg-ajalt	Lihaskrambid ^{am} , seljavalu ^{am}
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus ^a , neerufunktsiooni häired ^a , urineerimishäired ^{am} , öine urineerimine ^{am} , sagenenud urineerimine ^{am}
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	Impotentsus ^{am} , günekomastia ^{am}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Kurnatus ^{am}
Aeg-ajalt	Rindkerevalu ^{am} , asteenia ^{am} , pain ^{am} , malaise ^{am}
Uuringud	
Sage	Hüperkaleemia ^a
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse tõus ^a , kehakaalu suurenemine ^{am} , kehakaalu vähenemine ^{am}
Harv	Hemoglobiini taseme langus ^a , hematokriti taseme langus ^a , kreatiniini sisalduse suurenemine veres ^a
Teadmata	Hüponatreemia

^c Rasilamlo'ga täheldatud kõrvaltoimed

^a Aliskireeni monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed;

^{am} Amlodipiini monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed;

* Perifeerne turse on teadaolev, annusest sõltuv amlodipiini kõrvaltoime ja seda on turuletulekujärgse kogemuse kohaselt täheldatud ka aliskireeni kasutamisel. Rasilamlo kliinilistes uuringutes oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks perifeerne turse, mille esinemissagedus oli väiksem või võrdne vastavate amlodipiini annuste puhul täheldatutega, kuid suurem kui aliskireeni kasutamisel;

**Maksahäirete üksikud juhud kliiniliste sümptomite ja laboratoorse tõendusega rohkem väljendunud maksa düsfunktsiooni kohta;

***Sealhulgas teatatud turuletulekujärgselt üks ägeda maksapuudulikkuse juhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost aliskireeniga.

Täiendav teave üksikute koostisainete kohta

Kõrvaltoimed, mida on varem täheldatud üksikute koostisainete puhul võivad tekkida ka Rasilamlo kasutamisel, kuigi neid kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Aliskireen

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemile viitavate sümptomite esinemisest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel sellistel patsientidel esines anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavaid sümptomeid, mida mõningatel juhtudel seostati selliste ravimite kasutamisega, mis võivad angioödeemi põhjustada, sh RAAS-i blokaatorid (AKE inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid, ARB).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised allergilisele reaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud artralgiat esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis aliskireeni manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud aliskireenil kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhu tingimustes määratud triglütseriidide, tühja kõhu tingimustes määratud glükoosi- või kusihappesisaldusele.

Hemoglobiin ja hematokrit: Täheledata hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheledatakse ka teiste RAAS süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB'id.

Seerumi kaaliumisisaldus: Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Lapsed

39-l hüpertensiooniga 6...17 aasta vanusel lapsel läbiviidud aliskireeni farmakokineetika uuringust on saadud vähesel määral ohutusalaseid andmeid, mille alusel kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel sarnane nagu hüpertensiooniga täiskasvanutel. Nagu ka teiste RAAS blokaatorite puhul, on aliskireeniga ravitud lastel tavaliseks kõrvaltoimeks peavalu.

Amlodipiin

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kogemused Rasilamlo üleannustamise kohta puuduvad. Rasilamlo üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni ja amlodipiini antihüpertensiivse toimega.

Aliskireeni üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine amlodipiini puhul võib põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud surmaga lõppeva šokini.

Ravi

Kui Rasilamlo võtmisel esineb sümptomaatiline hüpotensioon, tuleb alustada toetavat ravi.

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh südame ja hingamisfunktsiooni sagedast kontrollimist, jäsemete kõrgemale asetamist ja tsirkuleeriva vedeliku koguse ja diureesi jälgimist.

Veresoonkonna toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktoritest, eeldusel, et nende kasutamiseks puuduvad vastunäidustused. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervete vabatahtlikega on selgunud, et söe manustamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini sissevõtmist vähendab amlodipiini imendumise ulatust.

Kuna amlodipiin on plasmavalkudega ülimalt hästi seonduv, siis dialüüsist tõenäoliselt abi ei ole.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained: reniini inhibiitorid, ATC-kood: C09XA53

Rasilamlo kombineerib kahte antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide vererõhu kontrolli all hoidmiseks: aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite klassi ja amlodipiin kaltsiumi antagonistide klassi.

Rasilamlo

Aliskireeni ja amlodipiini kombinatsioonravi kasutamine põhineb nende kahe ravimi toimel erinevatele, kuid komplementaarsetele süsteemidele, mis reguleerivad vererõhku. Kaltsiumikanali blokaatorid hoiavad ära kaltsiumi sissevoolu veresoonte silelihasrakkudesse veresoone seinas, hoides seega ära silelihasrakkude kokkutõmmet ja vasokonstriksiooni. Reniini inhibiitorid pärsivad reniini ensümaatilist aktiivsust ja seega blokeerivad angiotensiin II moodustumist, mis on peamiseks reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) mõjutavaks molekuliks. Angiotensiin II põhjustab vasokonstriksiooni ning naatriumi ja vee tagasiimendumist. Seega, amlodipiin inhibeerib otseselt vasokonstriksiooni ja vähendab vaskulaarset vastupanu, samas kui aliskireen võib samuti (Ang II produktsiooni kontrollimise teel) vasokonstriksiooni inhibeerida, kuid muudab vee ja naatriumi tasakaalu taseme suunas, mis on vajalik normotensiivseteks tingimusteks. Aliskireeni ja amlodipiini kombineeritud toime nendele kahele tsentraalsele vererõhku reguleerivale tegurile (vasokonstriksiooni ja RAAS-i vahendatud hüpertensiivsed toimed) annab tõhusama antihüpertensiivse toime kui monoterapia puhul täheldatav.

Rasilamlo't on uuritud mitmetes aktiivse ja platseebokontrolliga uuringutes ning pikaajalistes uuringutes, mis hõlmasid kokku 5570-t hüpertensiooniga patsienti, kellel oli kerge kuni mõõdukas hüpertensioon (diastoolne vererõhk vahemikus 90 mmHg ja 109 mmHg).

Komponentide monoterapiatele mittealluva hüpertensiooniga patsientide puhul põhjustas Rasilamlo ühekordne manustamine ööpäevas annusest sõltuvat kliiniliselt olulist nii süstoolse kui diastoolse vererõhu alanemist.

Kui Rasilamlo't anda patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud aliskireeni ega amlodipiiniga, põhjustab see suuremat vererõhu alanemist ühenädalase ravi järel kui komponentide monoterapiad ning maksimumilähedane toime saavutatakse neljanädalase ravi järel.

Uuringus 820-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 300 mg aliskireeni annusele, vähendas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon annuses 300 mg/10 mg keskmist süstoolset/diastoolset vererõhku vastavalt 18,0/13,1 mmHg võrra, mis oli statistiliselt olulisel määral rohkem kui täheldatud 300 mg aliskireeni annuse monoterapia puhul. Kombinatsioon annuses 300 mg/5 mg andis samuti statistiliselt märkimisväärselt suurema vererõhu languse, kui täheldatud 300 mg aliskireeni annuse monoterapia puhul. 584-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon täiendavat keskmise süstoolse/diastoolse vererõhu alanemist 7,9/4,8 mmHg ja 11,7/7,7 mmHg, vastavalt 300/5 ja 300/10 mg suuruste annustega, võrreldes 300 mg aliskireeniga (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtuste (SBP) erinevus uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Uuringus 847-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 10 mg amlodipiini annusele, vähendas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon annuses 150 mg/10 mg ja 300 mg/10 mg keskmist süstoolset/diastoolset vererõhku vastavalt 11,0/9,0 mmHg ja 14,4/11,0 mmHg võrra, mis oli statistiliselt olulisel määral rohkem kui täheldatud 10 mg amlodipiini annuse monoterapia puhul. 549-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon täiendavat keskmise süstoolse/diastoolse vererõhu alanemist 4,0/2,2 mmHg ja 7,6/4,7 mmHg, vastavalt 150/10 mg ja 300/10 mg suuruste annustega, võrreldes 10 mg amlodipiiniga (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtuste (SBP) erinevus uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Uuringus osalunud 545-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 5 mg amlodipiini annusele, vähendas 150 mg aliskireeni/5 mg amlodipiini kombinatsioon rohkem vererõhku 11,0/8,5 mmHg võrra, võrreldes patsientidega, kes jäid 5 mg amlodipiini juurde.

1688 randomiseeritud kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsiendi osalusega 8-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud, paralleelsete gruppidega faktoriaalses uuringus põhjustas ravi Rasilamlo'ga annustes alates 150 mg/5 mg kuni 300 mg/10 mg annusest sõltuva kliiniliselt olulise keskmise (süstoolse/diastoolse) vererõhu alanemise, mis jäi vastavalt vahemikku 20,6/14,0 mmHg kuni 23,9/16,5 mmHg, võrreldes 15,4/10,2 mmHg-ga 300 mg aliskireeni puhul, 21,0/13,8-ga 10 mg amlodipiini puhul ja 6,8/5,4 mmHg-ga platseebo puhul patsientide populatsioonis, kelle keskmine vererõhu algväärtus oli 157,3/99,7 mmHg. Need olid statistiliselt olulised võrreldes platseeboga ja aliskireeniga kõikide annuste korral. Vererõhu langus kombinatsiooniga säilitati kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. 1069-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas Rasilamlo keskmise (süstoolse/diastoolse) vererõhu alanemist vahemikus 20,6/13,6 mmHg kuni 24,2/17,3 mmHg (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtused (SBP) uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Rasilamlo ohutust on hinnatud kuni ühe aasta pikkustes uuringutes.

Rasilamlo toimed igasugustest põhjustest tingitud kardiovaskulaarsele haigestumusele ja kardiovaskulaarsele suremusele ning sihtorganite kahjustustele ei ole praegu teada.

Läbi viidud kliinilistes uuringutes on Rasilamlo't manustatud rohkem kui 2800 patsiendile, sh 372 patsiendile veel ühe või enama aasta jooksul. Ravi ajal Rasilamlo annustega kuni 300 mg/10 mg oli üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane üksikkomponentide monoterapia manustamisel täheldatuga. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud soost, vanusest, kehamassi indeksist ega rassist või etnilisest kuuluvusest. Ei esinenud mingeid uusi kõrvaltoimeid, mis oleksid omased ainult Rasilamlo'le, lisaks nendele, mida on täheldatud üksikkomponentidega teostatud monoterapia käigus. Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud uuringus 1688-l kerge või mõõduka hüpertensiooniga patsiendil katkestas kliiniliste kõrvaltoimete tõttu ravi 1,7% Rasilamlo't saanud patsientidest vs. 1,5% platseebot saanud patsientidest.

Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS-i inhibeerivad ained [angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)] põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

Hüpertensioon

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord ööpäevas manustamine nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (kasuliku toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Aliskireeni kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Aliskireeni monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (sh teatud AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotiasiid, HCTZ) võrreldes langetas aliskireeni 300 mg annus süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimel 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas aliskireeni lisamisel hüdroklorotiasiidile (diureetikum) ja atenoloolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotiasiidile lisamisel kutsus aliskireen esile aditiivse vererõhku langetava toime.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil (≥ 65 aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal (≥ 65 -aastased) ja väga eakal (30% ≥ 75 -aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said aliskireeni monoterapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt ($< 1\%$) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamise kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavate patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Lõplikud uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,097 platseebo kasuks (95,4% Usaldusintervall: 0,987, 1,218, 2-poolne $p=0,0787$). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul kõrvaltoimete esinemise tõusu (38,2% vs 30,3%). Eriti olid suurenenud neerufunktsiooni häirete (14,5% vs 12,4%), hüperkaleemia (39,1% vs 29,0%), hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete (19,9% vs 16,3%) ja rabanduse (komisjoni poolt hinnatud tulemusnäitaja) (3,4% vs 2,7%) esinemine. Rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

150 mg (taluvusel kuni 300 mg) aliskireeni lisamist konventsionaalsele ravile uuriti topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 1639 vähenenud väljutusmahuga patsiendil, kes olid viibinud haiglaravil ägeda südamepuudulikkusega (NYHA klass III-IV) ning olid hemodünaamiliselt stabiilsed. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarne surm või rehospitaliseerimine südamepuudulikkusega 6 kuu jooksul; teiseid tulemusnäitajaid hinnati 12 kuu möödudes.

Uuring näitas, et aliskireeni lisamine ägeda südamepuudulikkuse standardravile ei oma lisakasu ning diabeediga patsientidel tõuseb kardiovaskulaarne risk. Uuringutulemused viitasid aliskireeni mitte-olulisele toimele riskisuhte 0,92 (95% usaldusintervall: 0,76...1,12; $p=0,41$, aliskireen vs platseebo). Aliskireeni erinevat ravitoimet teatati 12 kuu üldise suremuse puhul sõltuvalt diabeedist olemasolust. Diabeediga patsientide alarühmas oli riskisuhe 1,64 platseebo kasuks (95% usaldusintervall: 1,15...2,33), sealjuures riskisuhe patsientide puhul, kellel diabeeti ei olnud, oli 0,69 aliskireeni kasuks (95% usaldusintervall: 0,50...0,94); koostoime p -väärtus = 0,0003. Aliskireeni rühmas täheldati võrreldes platseeboga suurenenud hüperkaleemia esinemist (20,9% vs 17,5%), neerukahjustust/neerupuudulikkust (16,6% vs 12,1%) ja hüpotensiooni (17,1% vs 12,6%) ning need näitajad olid suuremad diabeediga patsientide puhul.

Aliskireeni toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele on praegu teadmata.

Andmed aliskireeni pikaajalise tõhususe kohta südamepuudulikkusega patsientidel hetkel puuduvad.

Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

Amlodipiin

Rasilamlo amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeerset veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui mitte-dihidropüridiini seondumiskohtadega.

Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensioonilistel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta dP/dt -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotroopset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejüket. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Amlodipiin on näidanud soodsaid kliinilisi toimeid kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haigusega patsientidel.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, peaks kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidele manustama ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertensiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või -insult (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool < 35 mg/dl või < 0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehhokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepõrgarteritõbi või mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti kombinatsioon. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07), $p = 0,65$. Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall (1,25...1,52), $p < 0,001$]. Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96. 95% usaldusintervall (0,89...1,02), $p = 0,20$.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rasilamlo'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta essentsiaalse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aliskireen

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab C_{max} ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel C_{max} 76% ja AUC_{0-tau} 67% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

Transporterid

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on oluline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumises soolest ja eritumises sappi.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon ja eritumine

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseeritakse. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

Lineaarsus

Aliskireeni plasmakontsentratsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja C_{max} vastavalt ~2,3- ja 2,6-kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

Lapsed

Aliskireeni farmakokineetika uuringus, mis viidi läbi 39-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 17 aastat, kes said aliskireeni graanulitena annuses 2 mg/kg või 6 mg/kg ööpäevas (3,125 mg tablett), olid farmaokineetika näitajad sarnased täiskasvanute omadega. Selle uuringu tulemuste põhjal ei mõjuta vanus, kehakaal või sugu oluliselt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.2).

In vitro inimese koe MDR1 uuring viitab vanusest ja koest sõltuvalt MDR1 (P-gp) transporterite küpsuse saavutamise muustrile. Täheledata suurt indiviididevahelist mRNA eksperssioonitaseme varieeruvust (kuni 600-kordne). Maksa MDR1 mRNA eksperssioon oli statistiliselt oluliselt madalam loodete, vastsündinute ja kuni 23 kuu vanuste imikute proovides.

Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transportersüsteem küpsuse saavutanud. Väljaarene mata MDR1 (P-gp) transportersüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt eespool „Transporterid“ ja lõigud 4.2, 4.4 ja 5.3).

Amlodipiin

Imendumine

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seonduvus plasmavalkudega.

Biotransformatsioon ja eritumine

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult (umbes 90%) inaktiivseteks metaboliitideks, 10% lähteühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist.

Lineaarsus

Terapeutilises annusevahemikus 5 mg ja 10 mg on amlodipiinil lineaarne farmakokineetika.

Aliskireen/amlodipiin

Pärast Rasilamlo suukaudset manustamist saabus aliskireeni maksimaalne plasmakontsentratsioon 3 tunni pärast ja amlodipiini puhul 8 tunni pärast. Rasilamlo imendumise kiirus ja ulatus on tühja kõhu puhul sarnane sellega, mida täheldatakse aliskireeni ja amlodipiini individuaalsel manustamisel. Bioekvivalentsuse uuringut kerge eine tingimustes ei ole Rasilamlo'ga läbi viidud.

Toidu mõju uuringus, kus kasutati standardset suure rasvasisaldusega toitu koos 300 mg/10 mg fikseeritud kombinatsiooniga tabletiga, näidati, et toit vähendas aliskireeni imendumise kiirust ja ulatust fikseeritud kombinatsioonist samamoodi nagu aliskireeni monoterapia korral. Nagu monoterapia puhul, ei mõjutanud toit kuidagi ka fikseeritud kombinatsioonis sisalduva amlodipiini farmakokineetikat.

Patsientide erirühmad

Aliskireen

Aliskireen on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel, mille toime ei sõltu soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Eakatel inimestel (> 65-aastased) on AUC 50% kõrgem kui noortel. Sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aliskireeni farmakokineetikat.

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C_{max} olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja aliskireeni algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Aliskireeni ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C_{max} vähem kui 1,2-kordne muutus; AUC kuni 1,6-kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

Amlodipiin

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens olema aeglustunud paralleelselt AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemisega. AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemised kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel vastasid antud uuringus osalenud patsientide vanusegrupi puhul ootustele (vt lõik 4.4).

Populatsiooni farmakokineetika uuring viidi läbi 74-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 1 kuni 17 aastat (34 patsienti olid vanuses 6 kuni 12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13 kuni 17 aastat), kes said amlodipiini annuses 1,25 kuni 20 mg üks või kaks korda päevas. Lastel vanuses 6 kuni 12 aastat ja noorukitel vanuses 13 kuni 17 aastat oli tüüpiline suukaudne kliirens (CL/F) meessoost patsientidel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning naissoost patsientidel vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Plasmakontsentratsioon oli märgatav oli suur patsientidevaheline variaabelsus. Andmed alla 6 aasta vanuste laste kohta on limiteeritud.

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat.

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsiente ravida ettevaatusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Aliskireen

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskestast kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnunud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate plasmakontsentratsioonide väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvaltoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

Noorloomade uuringud

8 päeva pärast sündimist viidi noortel rottidel läbi 4-nädalane korduvtoksilisuse uuring, manustades aliskireeni 30, 100 või 300 mg/kg/ööpäevas. Annustega 100 ja 300 mg/kg/ööpäevas (2,3 ja 6,8 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest mg/m² kohta, võttes aluseks 60 kg kaaluva patsiendi) täheldati kõrget akuutset suremust (tundide jooksul) ja tõsist haigestumust, mille korral ei tuvastatud surma põhjust ning ei esinenud nähte ega prodromaalsümptome. Surmava annuse 100 mg/kg/ööpäevas ja kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse taseme (*no-observed-adverse-effect-level* – NOAEL) 30 mg/kg/ööpäevas suhe oli ootamatult väike.

Teine korduvtoksilisuse uuring viidi läbi noortel rottidel 14 päeva pärast sündimist 8 nädala jooksul, manustades aliskireeni 30, 100 või 300 mg/kg/ööpäevas. Hilist suremust täheldati annusega 300 mg/kg/ööpäevas (8,5 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest mg/m² kohta, võttes aluseks 60 kg kaaluva patsiendi), mille korral ei tuvastatud surma põhjust.

Ellujäänud noortel rottidel ei täheldatud toimeid käitumisele ega reproduktsioonifunktsioonile.

Aliskireeni ekspositsioon plasmas (AUC) oli 8-päevastel rottidel ligi 4 korda suurem kui 14-päevastel rottidel, manustades 100 mg/kg/ööpäevas. Aliskireeni ekspositsioon plasmas oli 14-päevastel rottidel vahemikus 85 kuni 387 korda suurem kui 64-päevastel täiskasvanud rottidel.

Noortel rottidel vanuses 14, 21, 24, 28, 31 või 36 päeva pärast sündi viidi läbi ühekordse annuse uuring. Suremust ega olulist toksilisust ei täheldatud. Võrreldes täiskasvanud rottidega oli plasmakontsentratsioon 14-päevastel rottidel ligikaudu 100 korda suurem ja 21-päevastel 3 korda suurem.

Uurimaks seost vanuse, aliskireeni plasmakontsentratsiooni ja MDR1 ning OATP2 ekspressiooni vahel täiskasvanud rottidel, viidi läbi toimetehhanismi uuring. Tulemused näitasid, et arengust tingitud muutused aliskireeni plasmakontsentratsioonis korreleerusid tühisooles, maksa, neerude ja aju transporterite küpsuse saavutamisega ontogeneesis.

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati 8- kuni 28-päevastel rottidel 3 mg/kg aliskireeni intravenoosse manustamisega. Aliskireeni kliirens suurenes vanusest sõltuvalt. 8- või 14-päevastel rottidel oli kliirens sarnane, kuid selles vanuses oli kliirens ainult 23% 21-päevaste ja 16% 28-päevaste rottide kliirensist.

Need uuringud näitavad aliskireeni liigset plasmakontsentratsiooni (>400 korda suurem 8 päeva vanustel rottidel võrreldes täiskasvanud rottidega) ja kõrget ägedat toksilisust noortel rottidel, mida põhjustab väljaarenemata MDR1 ning viitab, et väljaarenemata MDR1-ga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Amlodipiin

Amlodipiini ohutusandmed on hästi selgitatud nii kliiniliselt kui ka mittekliiniliselt.

Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnunud mingisuguseid kartsinogeneensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimiga seotud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

Rasilamlo

Prekliinilistes ohutusuuringutes on näidatud, et rotid talusid aliskireeni ja amlodipiini kombinatsiooni hästi. Rottidel läbiviidud 2- ja 13-nädalaste suukaudse toksilisuse uuringute leiud olid kooskõlas aliskireeni ja amlodipiini eraldi kasutamise puhul täheldatutega. Ei leitud uusi toksilisi toimeid ega toksiliste toimete süvenemist, mida võiks seostada kummagi koostisainega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos
Krospovidoon
Povidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba räni

Kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

PVC/PVDC – Alu blistrid:
18 kuud

PA/Alu/PVC – Alu blistrid:
18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti
Mitmikpakendid sisaldavad 280 tabletti (20 pakendit, millest igaüks on 14 tabletti)

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid
Üksikpakend sisaldab 30, 90 tabletti
Üheannuseline pakend (perforeeritud üheannuseline blister), mis sisaldab 56 x 1 tabletti
Üheannuselised mitmikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) sisaldab 98 x 1 tabletti
(2 pakendit, mis sisaldavad 49 x 1 tabletti)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56 tabletti
Mitmikpakendid sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) ja 280 tabletti
(20 pakendit, millest igaüks on 14 tabletti)

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/686/001-014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. aprill 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (*Aliskirenum*) (hemifumaraadina) ja 10 mg amlodipiini (*Amlodipinum*) (besülaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Kollane, kumer, ovaalne, viltulõigatud äärtega tablett, mille ühele poolele on pressitud „T7” ja teisele „NVR”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rasilamlo on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanud patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrolli all aliskireeni või amlodipiini monoteeraapiaga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Rasilamlo soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime avaldub 1 nädala jooksul ja maksimaalset toimet täheldatakse ligikaudu 4 nädala jooksul. Kui vererõhk ei ole langenud pärast 4...6 nädalat kestnud ravi, võib annust suurendada kuni maksimaalse annuseni 300 mg aliskireeni/10 mg amlodipiini. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda patsiendi kliinilise ravivastuse alusel.

Rasilamlo't võib manustada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega välja arvatud kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (AKE inhibiitorid) või angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) diabeediga või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Annustamine patsientidele, kelle vererõhku ei õnnestu adekvaatselt kontrollida aliskireeni või amlodipiini monoteeraapiaga

Rasilamlo 150 mg/10 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud ainult 10 mg amlodipiini või Rasilamlo 150 mg/5 mg annusega.

Patsiendi, kellel esinevad annustamist piiravad kõrvaltoimed ravimi ühe koostisosa suhtes, võib üle viia Rasilamlo annusele, mis sisaldab vähem vastavat toimeainet, et saavutada samasugust vererõhu langust.

Enne fikseeritud kombinatsioonile üleminekut võib olla soovitatav mõlema komponendi annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt näidustatud ja kooskõlas ülalmainitud annustamisega, võib kaaluda otsest üleminekut monoteeraapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (GFR vastavalt 89...60 ml/min/1,73 m² ja 59...30 ml/min/1,73 m², vt lõigud 4.4 ja 5.2). Rasilamlo't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamissoovitusi kehtestatud. Raske maksakahjustuse korral ei ole amlodipiini farmakokineetikat uuritud; seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui Rasilamlo't manustatakse maksakahjustusega patsientidele.

Eakad (üle 65-aastased)

Kogemused Rasilamlo kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb nende patsientide puhul olla eriti tähelepanelik. Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

Lapsed

Rasilamlo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Rasilamlo on vastunäidustatud lastele alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ning seda ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat seoses ohutusriskidega, mis tulenevad aliskireeni võimalikust üleekspositsioonist (vt lõigud 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3).

Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos väheses veega. Rasilamlo't tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Vältima peaks koosmanustamist puuviljamahlaga ja/või taimeekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimeteed) (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või teiste dihidropüridiini derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse esimene ja teine trimester (vt lõik 4.6).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonasooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Rasilamlo samaaegne kasutamine AKE inhibiitorit või ARB-i sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.
- Lapsed sünnist kuni 2 aasta vanuseni (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Raske ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Rasilamlo'ga katkestada (vt lõik 4.8).

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardioopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On teatatud hüpotensioonist, süngoobist, insuldist, hüperkaleemiast ja neerutalitluse langusest (k.a äge neerupuudulikkus) eelsoodumusega isikutel, eriti kombinatsioonravi korral ravimitega, mis mõjutavad seda süsteemi (vt lõik 5.1). Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi, kombineerides aliskireeni AKE inhibiitori või ARB-iga. Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

Südamepuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, kasutada ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Aliskireeni puhul puuduvad andmed kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse kohta südamepuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel südamepuudulikkust ravitakse furosemiidi või torasemiidiga, tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Sümptomaatilise hüpotensiooni risk

Rasilamlo-ravi alustamise järgselt võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon järgmistel juhtudel:

- Väljendunud vedelikuvaeguse või naatriumivaegusega patsiendid (nt patsiendid, kes saavad suuri diureetikumi annuseid)
 - Aliskireeni ja teiste RAAS-i mõjutavate ainete kooskasutamine.
- Vedeliku- või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne Rasilamlo manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all. Tüsistusteta hüpertensiooniga patsientidel, kellele lühiajalistes kontrollitud uuringutes manustati Rasilamlo't, esines hüpotensiooni harva (0,2%).

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud aliskireeni kasutamist hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ või $1,70 \text{ mg/dl}$ naistel ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ või $2,00 \text{ mg/dl}$ meestel ja/või $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anamneesis dialüüs, nefrootiline sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Raske neerukahjustusega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele ei ole Rasilamlo soovitatav.

Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, tuleb ka Rasilamlo manustamisega olla ettevaatlik, kui samal ajal esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüповoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmise koheselt lõpetada.

Turuletulekujärgselt on aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud. Rasilamlo manustamisel maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema patsientide ravimisel, kellel esineb aordi- või mitraalstenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Rasilamlo kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, on ka aliskireeniga ravitud neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse, sh akuutse neerupuudulikkuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Turuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse).

Mitmel sellisel patsiendil oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate teiste ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Eriline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Rasilamlo kasutamine kohe lõpetada ning alustada asjakohast ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsiente tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest, eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo-, jäsemete, silmade, huulte või keeletursest. Keele, häälepilu või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

Lapsed

Aliskireen on P-glükoproteiini (P-gp) substraat ning väljaarenemata P-gp transportersüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks. Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transportersüsteem välja arenenud (vt lõigud 5.2 ja 5.3). Seega on Rasilamlo vastunäidustatud lastele alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ning seda ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat.

Piiratud ohutusandmed on saadaval farmakokineetika uuringust, mis viidi läbi 39-l aliskireenravi saanud hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 18 aastat (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teave Rasilamlo koostoimete kohta

Teiste ravimite ja Rasilamlo vaheliste koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Seetõttu on selles lõigus toodud teave selle preparaadi üksikkomponentide teadaolevate koostoimete kohta teiste ravimitega.

Tervetel vabatahtlikel ei põhjustanud aliskireeni ja amlodipiini koosmanustamine olulisi muutusi kummagi komponendi tasakaaluseisundi farmakokineetilises plasmakontsentratsioon (AUC) ega maksimaalses plasmakontsentratsioonis (C_{max}).

Teave aliskireeni koostoimete kohta

Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

- *Tugevad P-gp inhibiitorid*

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C_{max} ligikaudu 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Tõus võib olla suurem aliskireeni suuremate annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C_{max} vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)

- *Puuviljamahl ja taimeekstrakte sisaldavad joogid*

Puuviljamahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C_{max} väärtuste languseni. Greipfruudimahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga põhjustas aliskireeni AUC 61% vähenemise ja tarvitamine koos 300 mg aliskireeniga põhjustas AUC 38% vähenemise. Apelsinimahla või õunamahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis vastavalt aliskireeni AUC 62% ja 63% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest puuviljamahla komponentide poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu puuviljamahla koos Rasilamlo'ga tarvitada. Taimeekstrakte sisaldavate jookide (kaasa arvatud taimeteed) mõju aliskireeni imendumisele ei ole uuritud. Potentsiaalselt aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumist inhibeerivad ühendid on laialt levinud puuviljades, juurviljades ja paljudes teistes taimsetes toodetes. Seetõttu ei tohi taimeekstrakte sisaldavaid jooke, kaasa arvatud taimeteesid, koos Rasilamlo'ga tarvitada.

Kahekordne RAAS blokaad aliskireeni, ARBi või AKE inhibiitoritega

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAAS kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus

- *P-gp koostoimed*

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumisel soolde ja eritumisel sapiga (vt lõik 5.2). P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust ligikaudu 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka erinevate substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

- *Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid*

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimel peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktist ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel koos ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

- *Kaaliumitaset mõjutavad ravimid*

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA' dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisaldus seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik.

- *Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd)*

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVA' dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

- *Furosemiid ja torasemiid*

Aliskireeni ja furosemiidi suukaudne koosmanustamine ei mõjutanud aliskireeni farmakokineetikat, kuid vähendas furosemiidi plasmakontsentratsiooni 20...30% võrra (aliskireeni mõju intramuskulaarselt või intravenoosselt manustatavale furosemiidile ei ole uuritud). Võrreldes ainult furosemiidi manustamisega vähenes furosemiidi mitmekordse annuse (60 mg/ööpäevas) ja aliskireeni (300 mg/ööpäevas) koosmanustamise järgselt südamepuudulikkusega patsientidele naatriumi eritumine uriiniga ja uriini hulk esimese 4 tunni jooksul vastavalt 31% ja 24% võrra. Samaaegselt furosemiidi ja 300 mg aliskireeniga ravitud patsientide keskmine kehakaal (84,6 kg) oli kõrgem kui ainult furosemiidiga ravitud patsientide kehakaal (83,4 kg). Väiksemaid muutusi furosemiidi farmakokineetikas ja efektiivsuses täheldati aliskireeni annusega 150 mg/ööpäevas.

Olemasolevad kliinilised andmed ei näita, et aliskireeniga koosmanustamisel suureneksid torasemiidi annused. Torasemiidi eritumist neerude kaudu vähendab orgaaniliste anioonide transporter (OAT). Aliskireen eritub neerude kaudu vähesel määral, suukaudsel manustamisel eritub ainult 0,6% aliskireeni annusest uriiniga (vt lõik 5.2). Siiski on näidatud, et aliskireen on orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidi 1A2 (OATP1A2) substraat (vt koostoimed orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitoritega), seega võib aliskireen potentsiaalselt vähendada torasemiidi plasmakontsentratsiooni mõjutades imendumisprotsessi.

Seetõttu on patsientidel, kes saavad nii suukaudset furosemiidi või torasemiidi kui ka aliskireeni, soovitatav jälgida furosemiidi või torasemiidi toimet furosemiid- või torasemiidravi ja aliskireenravi alustamisel ja annuse kohandamisel, et vältida muutusi ekstratsellulaarse vedeliku mahus ja võimalikku vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.4).

- *Varfariin*

Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

- *Koostoimed toiduga*

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist (vt lõik 4.2). Olemasolevad kliinilised andmed ei toeta erinevate toitude ja/või jookide mõju, kuid sellest tulenevat potentsiaalset aliskireeni biosaadavuse vähenemist ei ole uuritud ja seetõttu ei saa seda välistada. Aliskireeni ei tohi tarvitada koos puuviljamahla või taimeekstrakte sisaldavate jookidega, kaasa arvatud taimeteedega.

Koostoimed puuduvad

- Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

- Aliskireeni manustamisel koos metformiini (↓28%), amlodipiini (↑29%) või tsimetidiiniga (↑19%) muutus aliskireeni C_{max} või AUC 20...30%. Manustamisel koos atorvastatiiniga suurenesid aliskireeni püsikontsentratsioon AUC ja C_{max} 50%. Aliskireeni samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta aliskireeni või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

- Aliskireen võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

- *CYP450-ga seotud koostoimed*

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Seetõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite plasmakontsentratiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega koostoimeid CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induktsioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni plasmakontsentratiooni (vt. teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimed lõigus 4.5).

- *P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid*

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Manustamisel koos atorvastatiiniga (80 mg) suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsioon AUC ja C_{max} 50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et aliskireeni biosaadavusel on määrama tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada aliskireeni biosaadavust.

- *Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraadide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid puuviljamahlagaga).

Teave amlodipiini koostoimete kohta

Teiste ravimite toime amlodipiinile

Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus

- *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini plasmakontsentratsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

- *CYP3A4 indutseerijad*

Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

- *Greipfruudimahl*

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

- *Dantroleen (infusioon)*

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaat ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

Amlodipiini toime teistele ravimitele

- Amlodipiini vererõhku alandavad toimed summeeruvad teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavate toimetega.

- Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini plasmakontsentratsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

Koostoimed puuduvad

- Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasilamlo't määravad arstid peavad viljakas eas naisi nõustama võimalike riskide suhtes raseduse ajal. Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, sest naised, kes plaanivad rasestuda, ei tohi Rasilamlo't kasutada.

Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireeni teratogeensust (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS-i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärengute ja vastündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt RAAS-i mõjutavaid ravimeid, ei tohi ka aliskireeni kasutada raseduse esimese trimestri ajal või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

Amlodipiini ohutus rasedusele ei ole tõestatud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega ei ole näidanud mingit toksilisust, välja arvatud sünnituse hilinemine ja sünnitustegevuse pikenedamine annuste korral, mis on 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad annused inimesel (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutamist soovitatakse ainult siis, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

Rasilamlo't ei tohi kasutada raseduse esimesel trimestril. Rasilamlo on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõik 4.3).

Raseduse avastamisel tuleb ravi Rasilamlo'ga lõpetada võimalikult kiiresti.

Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen ja/või amlodipiin erituvad rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Kuna andmed aliskireeni ja amlodipiini eritumise kohta looma või inimese rinnapiimaga on ebapiisavad/piiratud, ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Seetõttu ei soovitata imetavatel naistel Rasilamlo't kasutada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Rasilamlo-ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Kliinilised andmed Rasilamlo kasutamise mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3). Rottide fertiilsust ei mõjutanud aliskireeni manustamine annustes 250 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et Rasilamlo võtmise ajal võib mõnikord esineda peeringlust või uimasust.

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui amlodipiini kasutavatel patsientidel esineb peeringlust, peavalu, väsimust või iiveldust, võib reaktsioonivõime olla häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rasilamlo alltoodud ohutusprofiil põhineb Rasilamlo kliinilistel uuringutel ja üksikute komponentide (aliskireen või amlodipiin) teadaoleval ohutusprofiilil. Üle 75-aastaste ja vanemate patsientide puhul on Rasilamlo ohutuse kohta saadud andmete hulk piiratud.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed Rasilamlo puhul on hüpotensioon ja perifeersed tursed. Rasilamlo koostisosade (aliskireen ja amlodipiin) varem teatatud ja tabeli kujul kõrvaltoimete loetelus esitatud kõrvaltoimed võivad esineda ka Rasilamlo puhul.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Kõrvaltoimed on reastatud esinemissageduse järjekorras (kõige sagedasem esimesena), kasutades järgnevat põhimõtet: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabelis on esitatud kõrvaltoimed, mida on täheldatud Rasilamlo või selle ühe või mõlema toimeaine puhul monoterapiana. Kui kõrvaltoimet on täheldatud rohkem kui ühe kombinatsioonis oleva toimeaine puhul, kasutatakse tabelis esitamiseks suuremat esinemissagedust.

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga harv	Leukopeenia ^{am} , trombotsütopeenia ^{am}
Immuunsüsteemi häired	
Harv	Anafülaktiline reaktsioon ^a , ülitundlikkusreaktsioonid ^a
Väga harv	Allergilised reaktsioonid ^{am}
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga harv	Hüperglükeemia ^{am}
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt	Unetus ^{am} , meeleolu kõikumised (sh ärevus) ^{am} , depressioon ^{am}
Harv	Segasusseisund ^{am}
Närvisüsteemi häired	
Sage	Unisus ^{am} , peavalu (eriti ravi alguses) ^{am}
Aeg-ajalt	Treemor ^{am} , düsgeusia ^{am} , minestamine ^{am} , hüpoesteesia ^{am} , paresteesia ^{am}
Väga harv	Hüpertoonia ^{am} , perifeerne neuropaatia ^{am}
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	Nägemishäired (sh diploopia) ^{am}
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	Tinnitus ^{am}
Teadmata	Vertiigo ^a
Südame häired	
Sage	Pearinglus ^{a,am} , südamepekslemine ^{a,am} , perifeerne turse ^{c,a,am*}
Väga harv	Müokardiinfarkt ^{am} , arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon) ^{am}
Vaskulaarsed häired	
Sage	Nahaõhetus ^{am} , hüpotensioon ^{c,a,am}
Väga harv	Vaskuliit ^{am}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired	
Aeg-ajalt	Düspnoe ^{a,am} , riniit ^{am} , köha ^{a,am}
Seedetrakti häired	
Sage	Kõhulahtisus ^a , valu ülakõhus ^{am} , iiveldus ^{a,am}
Aeg-ajalt	Oksendamine ^{a,am} , düspepsia ^{am} , muutused sooletegevuses (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus) ^{am} , suukuivus ^{am}
Väga harv	Pankreatiit ^{am} , gastriit ^{am} , igemete hüperplaasia ^{am}
Maksa ja sapiteede häired	
Väga harv	Hepatiit ^{a,am} , ikterus ^{a,am} , maksaensüümide aktiivsuse tõus (enamasti koos kolestaasiga) ^{am}
Teadmata	Maksahäired ^{a,**} , maksapuudulikkus ^{a,***}

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ^a , suulimaskesta reaktsioonid ^a , lööve ^{a,am} , kihelus ^{a,am} , nõgestõbi ^{a,am} , alopeetsia ^{am} , purpur ^{am} , naha värvuse muutumine ^{am} , hüperhidroos ^{am} , eksanteem ^{am}
Harv	Angioödeem ^a , erüteem ^a
Väga harv	Multiformne erüteem ^{am} , ekfoliatiivne dermatiit ^{am} , Stevens-Johnsoni sündroom ^{am} , Quincke ödeem ^{am} , valgustundlikkus ^{am}
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	Liigesevalu ^{a,am} , pahklupiirkonna turse ^{am}
Aeg-ajalt	Lihaskrambid ^{am} , seljavalu ^{am}
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus ^a , neerufunktsiooni häired ^a , urineerimishäired ^{am} , öine urineerimine ^{am} , sagenenud urineerimine ^{am}
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	Impotentsus ^{am} , günekomastia ^{am}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Kurnatus ^{am}
Aeg-ajalt	Rindkerevalu ^{am} , astenia ^{am} , pain ^{am} , malaise ^{am}
Uuringud	
Sage	Hüperkaleemia ^a
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse tõus ^a , kehakaalu suurenemine ^{am} , kehakaalu vähenemine ^{am}
Harv	Hemoglobiini taseme langus ^a , hematokriti taseme langus ^a , kreatiniini sisalduse suurenemine veres ^a
Teadmata	Hüponatreemia

^c Rasilamlo'ga täheldatud kõrvaltoimed

^a Aliskireeni monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed;

^{am} Amlodipiini monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed;

* Perifeerne turse on teadaolev, annusest sõltuv amlodipiini kõrvaltoime ja seda on turuletulekujärgse kogemuse kohaselt täheldatud ka aliskireeni kasutamisel. Rasilamlo kliinilistes uuringutes oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks perifeerne turse, mille esinemissagedus oli väiksem või võrdne vastavate amlodipiini annuste puhul täheldatutega, kuid suurem kui aliskireeni kasutamisel;

**Maksahäirete üksikud juhud kliiniliste sümptomite ja laboratoorse tõendusega rohkem väljendunud maksa düsfunktsiooni kohta;

***Sealhulgas teatatud turuletulekujärgselt üks ägeda maksapuudulikkuse juhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost aliskireeniga.

Täiendav teave üksikute koostisainete kohta

Kõrvaltoimed, mida on varem täheldatud üksikute koostisainete puhul võivad tekkida ka Rasilamlo kasutamisel, kuigi neid kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Aliskireen

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemile viitavate sümptomite esinemisest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel sellistel patsientidel esines anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavaid sümptomeid, mida mõningatel juhtudel seostati selliste ravimite kasutamisega, mis võivad angioödeemi põhjustada, sh RAAS-i blokaatorid (AKE inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid, ARB).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised allergilisele reaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud artralgiat esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis aliskireeni manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud aliskireenil kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhu tingimustes määratud triglütseriidide, tühja kõhu tingimustes määratud glükoosi- või kusihappesisaldusele.

Hemoglobiin ja hematokrit: Täheledata hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheledatakse ka teiste RAAS süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB'id.

Seerumi kaaliumisisaldus: Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Lapsed

39-l hüpertensiooniga 6...17 aasta vanusel lapsel läbiviidud aliskireeni farmakokineetika uuringust on saadud vähesel määral ohutusalaseid andmeid, mille alusel kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel sarnane nagu hüpertensiooniga täiskasvanutel. Nagu ka teiste RAAS blokaatorite puhul, on aliskireeniga ravitud lastel tavaliseks kõrvaltoimeks peavalu.

Amlodipiin

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kogemused Rasilamlo üleannustamise kohta puuduvad. Rasilamlo üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni ja amlodipiini antihüpertensiivse toimega.

Aliskireeni üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine amlodipiini puhul võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud surmaga lõppeva šokini.

Ravi

Kui Rasilamlo võtmisel esineb sümptomaatiline hüpotensioon, tuleb alustada toetavat ravi.

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh südame ja hingamisfunktsiooni sagedast kontrollimist, jäsemete kõrgemale asetamist ja tsirkuleeriva vedeliku koguse ja diureesi jälgimist.

Veresoonkonna toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktoritest, eeldusel, et nende kasutamiseks puuduvad vastunäidustused. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervete vabatahtlikega on selgunud, et söe manustamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini sissevõtmist vähendab amlodipiini imendumise ulatust.

Kuna amlodipiin on plasmavalkudega ülimalt hästi seonduv, siis dialüüsist tõenäoliselt abi ei ole.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained: reniini inhibiitorid, ATC-kood: C09XA53

Rasilamlo kombineerib kahte antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide vererõhu kontrolli all hoidmiseks: aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite klassi ja amlodipiin kaltsiumi antagonistide klassi.

Rasilamlo

Aliskireeni ja amlodipiini kombinatsioonravi kasutamine põhineb nende kahe ravimi toimel erinevatele, kuid komplementaarsetele süsteemidele, mis reguleerivad vererõhku. Kaltsiumikanali blokaatorid hoiavad ära kaltsiumi sissevoolu veresoonte silelihasrakkudesse veresoone seinas, hoides seega ära silelihasrakkude kokkutõmmet ja vasokonstriksiooni. Reniini inhibiitorid pärsivad reniini ensümaatilist aktiivsust ja seega blokeerivad angiotensiin II moodustumist, mis on peamiseks reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) mõjutavaks molekuliks. Angiotensiin II põhjustab vasokonstriksiooni ning naatriumi ja vee tagasiimendumist. Seega, amlodipiin inhibeerib otseselt vasokonstriksiooni ja vähendab vaskulaarset vastupanu, samas kui aliskireen võib samuti (Ang II produktsiooni kontrollimise teel) vasokonstriksiooni inhibeerida, kuid muudab vee ja naatriumi tasakaalu taseme suunas, mis on vajalik normotensiivseteks tingimusteks. Aliskireeni ja amlodipiini kombineeritud toime nendele kahele tsentraalsele vererõhku reguleerivale tegurile (vasokonstriksiooni ja RAAS-i vahendatud hüpertensiivsed toimed) annab tõhusama antihüpertensiivse toime kui monoterapia puhul täheldatav.

Rasilamlo't on uuritud mitmetes aktiivse ja platseebokontrolliga uuringutes ning pikaajalistes uuringutes, mis hõlmasid kokku 5570-t hüpertensiooniga patsienti, kellel oli kerge kuni mõõdukas hüpertensioon (diastoolne vererõhk vahemikus 90 mmHg ja 109 mmHg).

Komponentide monoterapiatele mittealluva hüpertensiooniga patsientide puhul põhjustas Rasilamlo ühekordne manustamine ööpäevas annusest sõltuvat kliiniliselt olulist nii süstoolse kui diastoolse vererõhu alanemist.

Kui Rasilamlo't anda patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud aliskireeni ega amlodipiiniga, põhjustab see suuremat vererõhu alanemist ühenädalase ravi järel kui komponentide monoterapiad ning maksimumilähedane toime saavutatakse neljanädalase ravi järel.

Uuringus 820-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 300 mg aliskireeni annusele, vähendas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon annuses 300 mg/10 mg keskmist süstoolset/diastoolset vererõhku vastavalt 18,0/13,1 mmHg võrra, mis oli statistiliselt olulisel määral rohkem kui täheldatud 300 mg aliskireeni annuse monoterapia puhul. Kombinatsioon annuses 300 mg/5 mg andis samuti statistiliselt märkimisväärselt suurema vererõhu languse, kui täheldatud 300 mg aliskireeni annuse monoterapia puhul. 584-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon täiendavat keskmise süstoolse/diastoolse vererõhu alanemist 7,9/4,8 mmHg ja 11,7/7,7 mmHg, vastavalt 300/5 ja 300/10 mg suuruste annustega, võrreldes 300 mg aliskireeniga (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtuste (SBP) erinevus uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Uuringus 847-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 10 mg amlodipiini annusele, vähendas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon annuses 150 mg/10 mg ja 300 mg/10 mg keskmist süstoolset/diastoolset vererõhku vastavalt 11,0/9,0 mmHg ja 14,4/11,0 mmHg võrra, mis oli statistiliselt olulisel määral rohkem kui täheldatud 10 mg amlodipiini annuse monoterapia puhul. 549-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon täiendavat keskmise süstoolse/diastoolse vererõhu alanemist 4,0/2,2 mmHg ja 7,6/4,7 mmHg, vastavalt 150/10 mg ja 300/10 mg suuruste annustega, võrreldes 10 mg amlodipiiniga (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtuste (SBP) erinevus uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Uuringus osalunud 545-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 5 mg amlodipiini annusele, vähendas 150 mg aliskireeni/5 mg amlodipiini kombinatsioon rohkem vererõhku 11,0/8,5 mmHg võrra, võrreldes patsientidega, kes jäid 5 mg amlodipiini juurde.

1688 randomiseeritud kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsiendi osalusega 8-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud, paralleelsete gruppidega faktoriaalses uuringus põhjustas ravi Rasilamlo'ga annustes alates 150 mg/5 mg kuni 300 mg/10 mg annusest sõltuva kliiniliselt olulise keskmise (süstoolse/diastoolse) vererõhu alanemise, mis jäi vastavalt vahemikku 20,6/14,0 mmHg kuni 23,9/16,5 mmHg, võrreldes 15,4/10,2 mmHg-ga 300 mg aliskireeni puhul, 21,0/13,8-ga 10 mg amlodipiini puhul ja 6,8/5,4 mmHg-ga platseebo puhul patsientide populatsioonis, kelle keskmine vererõhu algväärtus oli 157,3/99,7 mmHg. Need olid statistiliselt olulised võrreldes platseeboga ja aliskireeniga kõikide annuste korral. Vererõhu langus kombinatsiooniga säilitati kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. 1069-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas Rasilamlo keskmise (süstoolse/diastoolse) vererõhu alanemist vahemikus 20,6/13,6 mmHg kuni 24,2/17,3 mmHg (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtused (SBP) uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Rasilamlo ohutust on hinnatud kuni ühe aasta pikkustes uuringutes.

Rasilamlo toimed igasugustest põhjustest tingitud kardiovaskulaarsele haigestumusele ja kardiovaskulaarsele suremusele ning sihtorganite kahjustustele ei ole praegu teada.

Läbi viidud kliinilistes uuringutes on Rasilamlo't manustatud rohkem kui 2800 patsiendile, sh 372 patsiendile veel ühe või enama aasta jooksul. Ravi ajal Rasilamlo annustega kuni 300 mg/10 mg oli üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane üksikkomponentide monoterapia manustamisel täheldatuga. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud soost, vanusest, kehamassi indeksist ega rassist või etnilisest kuuluvusest. Ei esinenud mingeid uusi kõrvaltoimeid, mis oleksid omased ainult Rasilamlo'le, lisaks nendele, mida on täheldatud üksikkomponentidega teostatud monoterapia käigus. Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud uuringus 1688-l kerge või mõõduka hüpertensiooniga patsiendil katkestas kliiniliste kõrvaltoimete tõttu ravi 1,7% Rasilamlo't saanud patsientidest vs. 1,5% platseebot saanud patsientidest.

Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS-i inhibeerivad ained [angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)] põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

Hüpertensioon

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord ööpäevas manustamine nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (kasuliku toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Aliskireeni kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Aliskireeni monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (sh teatud AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotiasiid, HCTZ) võrreldes langetas aliskireeni 300 mg annus süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimel 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas aliskireeni lisamisel hüdroklorotiasiidile (diureetikum) ja atenoloolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotiasiidile lisamisel kutsus aliskireen esile aditiivse vererõhku langetava toime.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil (≥ 65 aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal (≥ 65 -aastased) ja väga eakal (30% ≥ 75 -aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said aliskireeni monoterapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt ($< 1\%$) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamise kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavate patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Lõplikud uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,097 platseebo kasuks (95,4% Usaldusintervall: 0,987, 1,218, 2-poolne $p=0,0787$). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul kõrvaltoimete esinemise tõusu (38,2% vs 30,3%). Eriti olid suurenenud neerufunktsiooni häirete (14,5% vs 12,4%), hüperkaleemia (39,1% vs 29,0%), hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete (19,9% vs 16,3%) ja rabanduse (komisjoni poolt hinnatud tulemusnäitaja) (3,4% vs 2,7%) esinemine. Rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

150 mg (taluvusel kuni 300 mg) aliskireeni lisamist konventsionaalsele ravile uuriti topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 1639 vähenenud väljutusmahuga patsiendil, kes olid viibinud haiglaravil ägeda südamepuudulikkusega (NYHA klass III-IV) ning olid hemodünaamiliselt stabiilsed. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarne surm või rehospitalseerimine südamepuudulikkusega 6 kuu jooksul; teiseid tulemusnäitajaid hinnati 12 kuu möödudes.

Uuring näitas, et aliskireeni lisamine ägeda südamepuudulikkuse standardravile ei oma lisakasu ning diabeediga patsientidel tõuseb kardiovaskulaarne risk. Uuringutulemused viitasid aliskireeni mitte-olulisele toimele riskisuhtele 0,92 (95% usaldusintervall: 0,76...1,12; $p=0,41$, aliskireen vs platseebo). Aliskireeni erinevat ravitoimet teatati 12 kuu üldise suremuse puhul sõltuvalt diabeedist olemasolust. Diabeediga patsientide alarühmas oli riskisuhe 1,64 platseebo kasuks (95% usaldusintervall: 1,15...2,33), sealjuures riskisuhe patsientide puhul, kellel diabeeti ei olnud, oli 0,69 aliskireeni kasuks (95% usaldusintervall: 0,50...0,94); koostoime p -väärtus = 0,0003. Aliskireeni rühmas täheldati võrreldes platseeboga suurenenud hüperkaleemia esinemist (20,9% vs 17,5%), neerukahjustust/neerupuudulikkust (16,6% vs 12,1%) ja hüpotensiooni (17,1% vs 12,6%) ning need näitajad olid suuremad diabeediga patsientide puhul.

Aliskireeni toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele on praegu teadmata.

Andmed aliskireeni pikaajalise tõhususe kohta südamepuudulikkusega patsientidel hetkel puuduvad.

Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

Amlodipiin

Rasilamlo amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui mitte-dihidropüridiini seondumiskohtadega.

Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta dP/dt -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotroopset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejüket. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Amlodipiin on näidanud soodsaid kliinilisi toimeid kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haigusega patsientidel.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, peaks kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidele manustama ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertensiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või -insult (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool < 35 mg/dl või < 0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehhokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepõrgarteritõbi või mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti kombinatsioon. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07), $p = 0,65$. Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall (1,25...1,52), $p < 0,001$]. Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96. 95% usaldusintervall (0,89...1,02), $p = 0,20$.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rasilamlo'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta essentsiaalse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aliskireen

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab C_{max} ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel C_{max} 76% ja AUC_{0-tau} 67% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

Transporterid

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on oluline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumises soolest ja eritumises sappi.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon ja eritumine

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseeritakse. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenoosset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

Lineaarsus

Aliskireeni plasmakontsentratsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja C_{max} vastavalt ~2,3- ja 2,6-kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

Lapsed

Aliskireeni farmakokineetikauuringus, mis viidi läbi 39-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 17 aastat, kes said aliskireeni graanulitena annuses 2 mg/kg või 6 mg/kg ööpäevas (3,125 mg tablett), olid farmaokineetika näitajad sarnased täiskasvanute omadega. Selle uuringu tulemuste põhjal ei mõjuta vanus, kehakaal või sugu oluliselt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.2).

In vitro inimese koe MDR1 uuring viitab vanusest ja koest sõltuvalt MDR1 (P-gp) transporterite küpsuse saavutamise muudatustele. Tähelepanuväärne on suurte individidevaheliste mRNA ekspressioonitaseme varieeruvust (kuni 600-kordne). Maksa MDR1 mRNA ekspressioon oli statistiliselt oluliselt madalam loodete, vastsündinute ja kuni 23 kuu vanuste imikute proovides.

Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transporterisüsteem küpsuse saavutanud. Väljaarene mata MDR1 (P-gp) transporterisüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt eespool „Transporterid“ ja lõigud 4.2, 4.4 ja 5.3).

Amlodipiin

Imendumine

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seonduvus plasmavalkudega.

Biotransformatsioon ja eritumine

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult (umbes 90%) inaktiivseteks metaboliitideks, 10% lähteühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist.

Lineaarsus

Terapeutilises annusevahemikus 5 mg ja 10 mg on amlodipiinil lineaarne farmakokineetika.

Aliskireen/amlodipiin

Pärast Rasilamlo suukaudset manustamist saabus aliskireeni maksimaalne plasmakontsentratsioon 3 tunni pärast ja amlodipiini puhul 8 tunni pärast. Rasilamlo imendumise kiirus ja ulatus on tühja kõhu puhul sarnane sellega, mida täheldatakse aliskireeni ja amlodipiini individuaalsel manustamisel. Bioekvivalentsuse uuringut kerge eine tingimustes ei ole Rasilamlo'ga läbi viidud.

Toidu mõju uuringus, kus kasutati standardset suure rasvasisaldusega toitu koos 300 mg/10 mg fikseeritud kombinatsiooniga tabletiga, näidati, et toit vähendas aliskireeni imendumise kiirust ja ulatust fikseeritud kombinatsioonist samamoodi nagu aliskireeni monoterapia korral. Nagu monoterapia puhul, ei mõjutanud toit kuidagi ka fikseeritud kombinatsioonis sisalduva amlodipiini farmakokineetikat.

Patsientide erirühmad

Aliskireen

Aliskireen on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel, mille toime ei sõltu soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Eakatel inimestel (> 65-aastased) on AUC 50% kõrgem kui noortel. Sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aliskireeni farmakokineetikat.

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C_{max} olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja aliskireeni algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Aliskireeni ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C_{max} vähem kui 1,2-kordne muutus; AUC kuni 1,6-kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

Amlodipiin

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens olema aeglustunud paralleelselt AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemisega. AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemised kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel vastasid antud uuringus osalenud patsientide vanusegrupi puhul ootustele (vt lõik 4.4).

Populatsiooni farmakokineetika uuring viidi läbi 74-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 1 kuni 17 aastat (34 patsienti olid vanuses 6 kuni 12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13 kuni 17 aastat), kes said amlodipiini annuses 1,25 kuni 20 mg üks või kaks korda päevas. Lastel vanuses 6 kuni 12 aastat ja noorukitel vanuses 13 kuni 17 aastat oli tüüpiline suukaudne kliirens (CL/F) meessoost patsientidel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning naissoost patsientidel vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Plasmakontsentratsioon oli märgatav oli suur patsientidevaheline variaabelsus. Andmed alla 6 aasta vanuste laste kohta on limiteeritud.

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat.

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsiente ravida ettevaatusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Aliskireen

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskestast kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnunud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate plasmakontsentratsioonide väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvaltoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

Noorloomade uuringud

8 päeva pärast sündimist viidi noortel rottidel läbi 4-nädalane korduvtoksilisuse uuring, manustades aliskireeni 30, 100 või 300 mg/kg/ööpäevas. Annustega 100 ja 300 mg/kg/ööpäevas (2,3 ja 6,8 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest mg/m² kohta, võttes aluseks 60 kg kaaluga patsiendi) täheldati kõrget akuutset suremust (tundide jooksul) ja tõsist haigestumust, mille korral ei tuvastatud surma põhjust ning ei esinenud nähte ega prodromaalsümptome. Surmava annuse 100 mg/kg/ööpäevas ja kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse taseme (*no-observed-adverse-effect-level* – NOAEL) 30 mg/kg/ööpäevas suhe oli ootamatult väike.

Teine korduvtoksilisuse uuring viidi läbi noortel rottidel 14 päeva pärast sündimist 8 nädala jooksul, manustades aliskireeni 30, 100 või 300 mg/kg/ööpäevas. Hilist suremust täheldati annusega 300 mg/kg/ööpäevas (8,5 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest mg/m² kohta, võttes aluseks 60 kg kaaluga patsiendi), mille korral ei tuvastatud surma põhjust.

Ellujäänud noortel rottidel ei täheldatud toimeid käitumisele ega reproduktsioonifunktsioonile.

Aliskireeni ekspositsioon plasmas (AUC) oli 8-päevastel rottidel ligi 4 korda suurem kui 14-päevastel rottidel, manustades 100 mg/kg/ööpäevas. Aliskireeni ekspositsioon plasmas oli 14-päevastel rottidel vahemikus 85 kuni 387 korda suurem kui 64-päevastel täiskasvanud rottidel.

Noortel rottidel vanuses 14, 21, 24, 28, 31 või 36 päeva pärast sündi viidi läbi ühekordse annuse uuring. Suremust ega olulist toksilisust ei täheldatud. Võrreldes täiskasvanud rottidega oli plasmakontsentratsioon 14-päevastel rottidel ligikaudu 100 korda suurem ja 21-päevastel 3 korda suurem.

Uurimaks seost vanuse, aliskireeni plasmakontsentratsiooni ja MDR1 ning OATP2 ekspressiooni vahel täiskasvanud rottidel, viidi läbi toimetehhanismi uuring. Tulemused näitasid, et arengust tingitud muutused aliskireeni plasmakontsentratsioonis korreleerusid tühisooles, maksa, neerude ja aju transporterite küpsuse saavutamisega ontogeneesis.

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati 8- kuni 28-päevastel rottidel 3 mg/kg aliskireeni intravenoosse manustamisega. Aliskireeni kliirens suurenes vanusest sõltuvalt. 8- või 14-päevastel rottidel oli kliirens sarnane, kuid selles vanuses oli kliirens ainult 23% 21-päevaste ja 16% 28-päevaste rottide kliirensist.

Need uuringud näitavad aliskireeni liigset plasmakontsentratsiooni (>400 korda suurem 8 päeva vanustel rottidel võrreldes täiskasvanud rottidega) ja kõrget ägedat toksilisust noortel rottidel, mida põhjustab väljaarenemata MDR1 ning viitab, et väljaarenemata MDR1-ga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Amlodipiin

Amlodipiini ohutusandmed on hästi selgitatud nii kliiniliselt kui ka mittekliiniliselt.

Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees, mutogenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnunud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensuuringud ei viidanud mingisugustele ravimiga seotud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

Rasilamlo

Prekliinilistes ohutusuuringutes on näidatud, et rotid talusid aliskireeni ja amlodipiini kombinatsiooni hästi. Rottidel läbiviidud 2- ja 13-nädalaste suukaudse toksilisuse uuringute leiud olid kooskõlas aliskireeni ja amlodipiini eraldi kasutamise puhul täheldatutega. Ei leitud uusi toksilisi toimeid ega toksiliste toimete süvenemist, mida võiks seostada kummagi koostisainega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos
Krospovidoon
Povidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba räni

Kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

PVC/PVDC – Alu blistrid:
18 kuud

PA/Alu/PVC – Alu blistrid:
18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti
Mitmikpakendid sisaldavad 280 tabletti (20 pakendit, millest igaühes on 14 tabletti)

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid
Üksikpakend sisaldab 30, 90 tabletti
Üheannuseline pakend (perforeeritud üheannuseline blister), mis sisaldab 56 x 1 tabletti
Üheannuselised mitmikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) sisaldab 98 x 1 tabletti
(2 pakendit, mis sisaldavad 49 x 1 tabletti)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56 tabletti
Mitmikpakendid sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) ja 280 tabletti
(20 pakendit, millest igaühes on 14 tabletti)

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/686/015-028

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. aprill 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (*Aliskirenum*) (hemifumaraadina) ja 5 mg amlodipiini (*Amlodipinum*) (besülaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Tumekollane, kumer, ovaalne, viltulõigatud äärtega tablett, mille ühele poolele on pressitud „T11” ja teisele „NVR”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rasilamlo on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanud patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrolli all aliskireeni või amlodipiini monoteeraapiaga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Rasilamlo soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime avaldub 1 nädala jooksul ja maksimaalset toimet täheldatakse ligikaudu 4 nädala jooksul. Kui vererõhk ei ole langenud pärast 4...6 nädalat kestnud ravi, võib annust suurendada kuni maksimaalse annuseni 300 mg aliskireeni/10 mg amlodipiini. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda patsiendi kliinilise ravivastuse alusel.

Rasilamlo't võib manustada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega välja arvatud kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (AKE inhibiitorid) või angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) diabeediga või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Annustamine patsientidele, kelle vererõhku ei õnnestu adekvaatselt kontrollida aliskireeni või amlodipiini monoteeraapiaga

Rasilamlo 300 mg/5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud ainult 300 mg aliskireeni või Rasilamlo 150 mg/5 mg annusega.

Patsiendi, kellel esinevad annustamist piiravad kõrvaltoimed ravimi ühe koostisosa suhtes, võib üle viia Rasilamlo annusele, mis sisaldab vähem vastavat toimeainet, et saavutada samasugust vererõhu langust.

Enne fikseeritud kombinatsioonile üleminekut võib olla soovitatav mõlema komponendi annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt näidustatud ja kooskõlas ülalmainitud annustamisega, võib kaaluda otsest üleminekut monoteeraapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (GFR vastavalt 89...60 ml/min/1,73 m² ja 59...30 ml/min/1,73 m², vt lõigud 4.4 ja 5.2). Rasilamlo't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamissoovitusi kehtestatud. Raske maksakahjustuse korral ei ole amlodipiini farmakokineetikat uuritud; seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui Rasilamlo't manustatakse maksakahjustusega patsientidele.

Eakad (üle 65-aastased)

Kogemused Rasilamlo kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb nende patsientide puhul olla eriti tähelepanelik. Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

Lapsed

Rasilamlo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Rasilamlo on vastunäidustatud lastele alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ning seda ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat seoses ohutusriskidega, mis tulenevad aliskireeni võimalikust üleekspositsioonist (vt lõigud 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3).

Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos vähese veega. Rasilamlo't tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Vältima peaks koosmanustamist puuviljamahlaga ja/või taimeekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimeteed) (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või teiste dihüdropüridiini derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse esimene ja teine trimester (vt lõik 4.6).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonasooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Rasilamlo samaaegne kasutamine AKE inhibiitorit või ARB-i sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.
- Lapsed sünnist kuni 2 aasta vanuseni (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Raske ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Rasilamlo'ga katkestada (vt lõik 4.8).

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardioopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On teatatud hüpotensioonist, süngoobist, insuldist, hüperkaleemiast ja neerutalitluse langusest (k.a äge neerupuudulikkus) eelsoodumusega isikutel, eriti kombinatsioonravi korral ravimitega, mis mõjutavad seda süsteemi (vt lõik 5.1). Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi, kombineerides aliskireeni AKE inhibiitori või ARB-iga. Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

Südamepuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, kasutada ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Aliskireeni puhul puuduvad andmed kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse kohta südamepuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel südamepuudulikkust ravitakse furosemiidi või torasemiidiga, tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Sümptomaatilise hüpotensiooni risk

Rasilamlo-ravi alustamise järgselt võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon järgmistel juhtudel:

- Väljendunud vedelikuvaeguse või naatriumivaegusega patsiendid (nt patsiendid, kes saavad suuri diureetikumi annuseid)
 - Aliskireeni ja teiste RAAS-i mõjutavate ainete kooskasutamine.
- Vedeliku- või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne Rasilamlo manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all. Tüsistusteta hüpertensiooniga patsientidel, kellele lühiajalistes kontrollitud uuringutes manustati Rasilamlo't, esines hüpotensiooni harva (0,2%).

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud aliskireeni kasutamist hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ või $1,70 \text{ mg/dl}$ naistel ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ või $2,00 \text{ mg/dl}$ meestel ja/või $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anamneesis dialüüs, nefrootiline sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Raske neerukahjustusega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele ei ole Rasilamlo soovitatav.

Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, tuleb ka Rasilamlo manustamisega olla ettevaatlik, kui samal ajal esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüpovoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmise koheselt lõpetada.

Turuletulekujärgselt on aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud. Rasilamlo manustamisel maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema patsientide ravimisel, kellel esineb aordi- või mitraalstenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Rasilamlo kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, on ka aliskireeniga ravitud neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse, sh akuutse neerupuudulikkuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Turuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse).

Mitmel sellisel patsiendil oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate teiste ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Eriline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Rasilamlo kasutamine kohe lõpetada ning alustada asjakohast ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsiente tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest, eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo-, jäsemete, silmade, huulte või keeletursest. Keele, häälepilu või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

Lapsed

Aliskireen on P-glükoproteiini (P-gp) substraat ning väljaarenemata P-gp transportersüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks. Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transportersüsteem välja arenenud (vt lõigud 5.2 ja 5.3). Seega on Rasilamlo vastunäidustatud lastele alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ning seda ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat.

Piiratud ohutusandmed on saadaval farmakokineetika uuringust, mis viidi läbi 39-l aliskireenravi saanud hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 18 aastat (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teave Rasilamlo koostoimete kohta

Teiste ravimite ja Rasilamlo vaheliste koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Seetõttu on selles lõigus toodud teave selle preparaadi üksikkomponentide teadaolevate koostoimete kohta teiste ravimitega.

Tervetel vabatahtlikel ei põhjustanud aliskireeni ja amlodipiini koosmanustamine olulisi muutusi kummagi komponendi tasakaaluseisundi farmakokineetilises plasmakontsentratsioon (AUC) ega maksimaalses plasmakontsentratsioonis (C_{max}).

Teave aliskireeni koostoimete kohta

Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

- *Tugevad P-gp inhibiitorid*

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C_{max} ligikaudu 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Tõus võib olla suurem aliskireeni suuremate annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C_{max} vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)

- *Puuviljamahl ja taimeekstrakte sisaldavad joogid*

Puuviljamahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C_{max} väärtuste languseni. Greipfruudimahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga põhjustas aliskireeni AUC 61% vähenemise ja tarvitamine koos 300 mg aliskireeniga põhjustas AUC 38% vähenemise. Apelsinimahla või õunamahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis vastavalt aliskireeni AUC 62% ja 63% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest puuviljamahla komponentide poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu puuviljamahla koos Rasilamlo'ga tarvitada. Taimeekstrakte sisaldavate jookide (kaasa arvatud taimeteed) mõju aliskireeni imendumisele ei ole uuritud. Potentsiaalselt aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumist inhibeerivad ühendid on laialt levinud puuviljades, juurviljades ja paljudes teistes taimsetes toodetes. Seetõttu ei tohi taimeekstrakte sisaldavaid jooke, kaasa arvatud taimeteesid, koos Rasilamlo'ga tarvitada.

Kahekordne RAAS blokaad aliskireeni, ARBi või AKE inhibiitoritega

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAAS kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus

- *P-gp koostoimed*

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumisel soolde ja eritumisel sapiga (vt lõik 5.2). P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust ligikaudu 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka erinevate substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

- *Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid*

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimet peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktist ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel koos ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

- *Kaaliumitaset mõjutavad ravimid*

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA'dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisaldus seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik.

- *Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd)*

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

- *Furosemiid ja torasemiid*

Aliskireeni ja furosemiidi suukaudne koosmanustamine ei mõjutanud aliskireeni farmakokineetikat, kuid vähendas furosemiidi plasmakontsentratsiooni 20...30% võrra (aliskireeni mõju intramuskulaarselt või intravenoosselt manustatavale furosemiidile ei ole uuritud). Võrreldes ainult furosemiidi manustamisega vähenes furosemiidi mitmekordse annuse (60 mg/ööpäevas) ja aliskireeni (300 mg/ööpäevas) koosmanustamise järgselt südamepuudulikkusega patsientidele naatriumi eritumine uriiniga ja uriini hulk esimese 4 tunni jooksul vastavalt 31% ja 24% võrra. Samaaegselt furosemiidi ja 300 mg aliskireeniga ravitud patsientide keskmine kehakaal (84,6 kg) oli kõrgem kui ainult furosemiidiga ravitud patsientide kehakaal (83,4 kg). Väiksemaid muutusi furosemiidi farmakokineetikas ja efektiivsuses täheldati aliskireeni annusega 150 mg/ööpäevas.

Olemasolevad kliinilised andmed ei näita, et aliskireeniga koosmanustamisel suureneksid torasemiidi annused. Torasemiidi eritumist neerude kaudu vähendab orgaaniliste anioonide transporter (OAT). Aliskireen eritub neerude kaudu vähesel määral, suukaudsel manustamisel eritub ainult 0,6% aliskireeni annusest uriiniga (vt lõik 5.2). Siiski on näidatud, et aliskireen on orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidi 1A2 (OATP1A2) substraat (vt koostoimed orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitoritega), seega võib aliskireen potentsiaalselt vähendada torasemiidi plasmakontsentratsiooni mõjutades imendumisprotsessi.

Seetõttu on patsientidel, kes saavad nii suukaudset furosemiidi või torasemiidi kui ka aliskireeni, soovitatav jälgida furosemiidi või torasemiidi toimet furosemiid- või torasemiidravi ja aliskireenravi alustamisel ja annuse kohandamisel, et vältida muutusi ekstratsellulaarse vedeliku mahus ja võimalikku vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.4).

- *Varfariin*

Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

- *Koostoimed toiduga*

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist (vt lõik 4.2). Olemasolevad kliinilised andmed ei toeta erinevate toitude ja/või jookide mõju, kuid sellest tulenevat potentsiaalset aliskireeni biosaadavuse vähenemist ei ole uuritud ja seetõttu ei saa seda välistada. Aliskireeni ei tohi tarvitada koos puuviljamahla või taimeekstrakte sisaldavate jookidega, kaasa arvatud taimeteedega.

Koostoimed puuduvad

- Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

- Aliskireeni manustamisel koos metformiini (↓28%), amlodipiini (↑29%) või tsimetidiiniga (↑19%) muutus aliskireeni C_{max} või AUC 20...30%. Manustamisel koos atorvastatiiniga suurenesid aliskireeni püsikontsentratsioonid AUC ja C_{max} 50%. Aliskireeni samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta aliskireeni või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

- Aliskireen võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

- *CYP450-ga seotud koostoimed*

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Seetõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite plasmakontsentratsiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega koostoimeid CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induktsioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni plasmakontsentratsiooni (vt. teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimed lõigus 4.5).

- *P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid*

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Manustamisel koos atorvastatiiniga (80 mg) suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsioonid AUC ja C_{max} 50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et aliskireeni biosaadavusel on määrama tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada aliskireeni biosaadavust.

- *Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraadide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid puuviljamahlagaga).

Teave amlodipiini koostoimete kohta

Teiste ravimite toime amlodipiinile

Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus

- *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini plasmakontsentratsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

- *CYP3A4 indutseerijad*

Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

- *Greipfruudimahl*

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

- *Dantroleen (infusioon)*

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaat ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

Amlodipiini toime teistele ravimitele

- Amlodipiini vererõhku alandavad toimed summeeruvad teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavate toimetega.

- Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini plasmakontsentratsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

Koostoimed puuduvad

- Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiini atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasilamlo't määravad arstid peavad viljakas eas naisi nõustama võimalike riskide suhtes raseduse ajal. Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, sest naised, kes plaanivad rasestuda, ei tohi Rasilamlo't kasutada.

Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireeni teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS-i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarengute ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt RAAS-i mõjutavaid ravimeid, ei tohi ka aliskireeni kasutada raseduse esimese trimestri ajal või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

Amlodipiini ohutus rasedusele ei ole tõestatud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega ei ole näidanud mingit toksilisust, välja arvatud sünnituse hilinemine ja sünnitustegevuse pikenemine annuste korral, mis on 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad annused inimesel (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutamist soovitatakse ainult siis, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

Rasilamlo't ei tohi kasutada raseduse esimesel trimestril. Rasilamlo on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõik 4.3).

Raseduse avastamisel tuleb ravi Rasilamlo'ga lõpetada võimalikult kiiresti.

Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen ja/või amlodipiin erituvad rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Kuna andmed aliskireeni ja amlodipiini eritumise kohta looma või inimese rinnapiimaga on ebapiisavad/piiratud, ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Seetõttu ei soovitata imetavatel naistel Rasilamlo't kasutada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Rasilamlo-ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Kliinilised andmed Rasilamlo kasutamise mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3). Rottide fertiilsust ei mõjutanud aliskireeni manustamine annustes 250 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et Rasilamlo võtmise ajal võib mõnikord esineda peeringlust või uimasust.

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui amlodipiini kasutavatel patsientidel esineb peeringlust, peavalu, väsimust või iiveldust, võib reaktsioonivõime olla häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rasilamlo alltoodud ohutusprofiil põhineb Rasilamlo kliinilistel uuringutel ja üksikute komponentide (aliskireen või amlodipiin) teadaoleval ohutusprofiilil. Üle 75-aastaste ja vanemate patsientide puhul on Rasilamlo ohutuse kohta saadud andmete hulk piiratud.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed Rasilamlo puhul on hüpotensioon ja perifeersed tursed. Rasilamlo koostisosade (aliskireen ja amlodipiin) varem teatatud ja tabeli kujul kõrvaltoimete loetelus esitatud kõrvaltoimed võivad esineda ka Rasilamlo puhul.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Kõrvaltoimed on reastatud esinemissageduse järjekorras (kõige sagedasem esimesena), kasutades järgnevat põhimõtet: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabelis on esitatud kõrvaltoimed, mida on täheldatud Rasilamlo või selle ühe või mõlema toimeaine puhul monoterapiana. Kui kõrvaltoimet on täheldatud rohkem kui ühe kombinatsioonis oleva toimeaine puhul, kasutatakse tabelis esitamiseks suuremat esinemissagedust.

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga harv	Leukopeenia ^{am} , trombotsütopeenia ^{am}
Immuunsüsteemi häired	
Harv	Anafülaktiline reaktsioon ^a , ülitundlikkusreaktsioonid ^a
Väga harv	Allergilised reaktsioonid ^{am}
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga harv	Hüperglükeemia ^{am}
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt	Unetus ^{am} , meeleolu kõikumised (sh ärevus) ^{am} , depressioon ^{am}
Harv	Segasusseisund ^{am}
Närvisüsteemi häired	
Sage	Unisus ^{am} , peavalu (eriti ravi alguses) ^{am}
Aeg-ajalt	Treemor ^{am} , düsgeusia ^{am} , minestamine ^{am} , hüpoesteesia ^{am} , paresteesia ^{am}
Väga harv	Hüpertoonia ^{am} , perifeerne neuropaatia ^{am}
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	Nägemishäired (sh diploopia) ^{am}
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	Tinnitus ^{am}
Teadmata	Vertiigo ^a
Südame häired	
Sage	Pearinglus ^{a,am} , südamepekslemine ^{a,am} , perifeerne turse ^{c,a,am*}
Väga harv	Müokardiinfarkt ^{am} , arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon) ^{am}
Vaskulaarsed häired	
Sage	Nahaõhetus ^{am} , hüpotensioon ^{c,a,am}
Väga harv	Vaskuliit ^{am}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired	
Aeg-ajalt	Düspnoe ^{a,am} , riniit ^{am} , köha ^{a,am}
Seedetrakti häired	
Sage	Kõhulahtisus ^a , valu ülakõhus ^{am} , iiveldus ^{a,am}
Aeg-ajalt	Oksendamine ^{a,am} , düspepsia ^{am} , muutused sooletegevuses (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus) ^{am} , suukuivus ^{am}
Väga harv	Pankreatiit ^{am} , gastriit ^{am} , igemete hüperplaasia ^{am}
Maksa ja sapiteede häired	
Väga harv	Hepatiit ^{a,am} , ikterus ^{a,am} , maksaensüümide aktiivsuse tõus (enamasti koos kolestaasiga) ^{am}
Teadmata	Maksahäired ^{a,**} , maksapuudulikkus ^{a,***}

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ^a , suulimaskesta reaktsioonid ^a , lööve ^{a,am} , kihelus ^{a,am} , nõgestõbi ^{a,am} , alopeetsia ^{am} , purpur ^{am} , naha värvuse muutumine ^{am} , hüperhidroos ^{am} , eksanteem ^{am}
Harv	Angioödeem ^a , erüteem ^a
Väga harv	Multiformne erüteem ^{am} , eksfoliatiivne dermatiit ^{am} , Stevens-Johnsoni sündroom ^{am} , Quincke ödeem ^{am} , valgustundlikkus ^{am}
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	Liigesevalu ^{a,am} , pahklupiirkonna turse ^{am}
Aeg-ajalt	Lihaskrambid ^{am} , seljavalu ^{am}
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus ^a , neerufunktsiooni häired ^a , urineerimishäired ^{am} , öine urineerimine ^{am} , sagenenud urineerimine ^{am}
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	Impotentsus ^{am} , günekomastia ^{am}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Kurnatus ^{am}
Aeg-ajalt	Rindkerevalu ^{am} , asteenia ^{am} , pain ^{am} , malaise ^{am}
Uuringud	
Sage	Hüperkaleemia ^a
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse tõus ^a , kehakaalu suurenemine ^{am} , kehakaalu vähenemine ^{am}
Harv	Hemoglobiini taseme langus ^a , hematokriti taseme langus ^a , kreatiniini sisalduse suurenemine veres ^a
Teadmata	Hüponatreemia

^c Rasilamlo'ga täheldatud kõrvaltoimed

^a Aliskireeni monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed;

^{am} Amlodipiini monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed;

* Perifeerne turse on teadaolev, annusest sõltuv amlodipiini kõrvaltoime ja seda on turuletulekujärgse kogemuse kohaselt täheldatud ka aliskireeni kasutamisel. Rasilamlo kliinilistes uuringutes oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks perifeerne turse, mille esinemissagedus oli väiksem või võrdne vastavate amlodipiini annuste puhul täheldatutega, kuid suurem kui aliskireeni kasutamisel;

**Maksahäirete üksikud juhud kliiniliste sümptomite ja laboratoorse tõendusega rohkem väljendunud maksa düsfunktsiooni kohta;

***Sealhulgas teatatud turuletulekujärgselt üks ägeda maksapuudulikkuse juhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost aliskireeniga.

Täiendav teave üksikute koostisainete kohta

Kõrvaltoimed, mida on varem täheldatud üksikute koostisainete puhul võivad tekkida ka Rasilamlo kasutamisel, kuigi neid kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Aliskireen

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemile viitavate sümptomite esinemisest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel sellistel patsientidel esines anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavaid sümptomeid, mida mõningatel juhtudel seostati selliste ravimite kasutamisega, mis võivad angioödeemi põhjustada, sh RAAS-i blokaatorid (AKE inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid, ARB).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised allergilisele reaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud artralgiat esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis aliskireeni manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud aliskireenil kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhu tingimustes määratud triglütseriidide, tühja kõhu tingimustes määratud glükoosi- või kusihappesisaldusele.

Hemoglobiin ja hematokrit: Täheledata hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheldatakse ka teiste RAAS süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB'id.

Seerumi kaaliumisisaldus: Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Lapsed

39-l hüpertensiooniga 6...17 aasta vanusel lapsel läbiviidud aliskireeni farmakokineetika uuringust on saadud vähesel määral ohutusalaseid andmeid, mille alusel kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel sarnane nagu hüpertensiooniga täiskasvanutel. Nagu ka teiste RAAS blokaatorite puhul, on aliskireeniga ravitud lastel tavaliseks kõrvaltoimeks peavalu.

Amlodipiin

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kogemused Rasilamlo üleannustamise kohta puuduvad. Rasilamlo üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni ja amlodipiini antihüpertensiivse toimega.

Aliskireeni üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine amlodipiini puhul võib põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud surmaga lõppeva šokini.

Ravi

Kui Rasilamlo võtmisel esineb sümptomaatiline hüpotensioon, tuleb alustada toetavat ravi.

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh südame ja hingamisfunktsiooni sagedast kontrollimist, jäsemete kõrgemale asetamist ja tsirkuleeriva vedeliku koguse ja diureesi jälgimist.

Veresoonkonna toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktoritest, eeldusel, et nende kasutamiseks puuduvad vastunäidustused. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervete vabatahtlikega on selgunud, et söe manustamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini sissevõtmist vähendab amlodipiini imendumise ulatust.

Kuna amlodipiin on plasmavalkudega ülimalt hästi seonduv, siis dialüüsist tõenäoliselt abi ei ole.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained: reniini inhibiitorid, ATC-kood: C09XA53

Rasilamlo kombineerib kahte antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide vererõhu kontrolli all hoidmiseks: aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite klassi ja amlodipiin kaltsiumi antagonistide klassi.

Rasilamlo

Aliskireeni ja amlodipiini kombinatsioonravi kasutamine põhineb nende kahe ravimi toimel erinevatele, kuid komplementaarsetele süsteemidele, mis reguleerivad vererõhku. Kaltsiumikanali blokaatorid hoiavad ära kaltsiumi sissevoolu veresoonte silelihasrakkudesse veresoone seinas, hoides seega ära silelihasrakkude kokkutõmmet ja vasokonstriksiooni. Reniini inhibiitorid pärsivad reniini ensümaatilist aktiivsust ja seega blokeerivad angiotensiin II moodustumist, mis on peamiseks reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) mõjutavaks molekuliks. Angiotensiin II põhjustab vasokonstriksiooni ning naatriumi ja vee tagasiimendumist. Seega, amlodipiin inhibeerib otseselt vasokonstriksiooni ja vähendab vaskulaarset vastupanu, samas kui aliskireen võib samuti (Ang II produktsiooni kontrollimise teel) vasokonstriksiooni inhibeerida, kuid muudab vee ja naatriumi tasakaalu taseme suunas, mis on vajalik normotensiivseteks tingimusteks. Aliskireeni ja amlodipiini kombineeritud toime nendele kahele tsentraalsele vererõhku reguleerivale tegurile (vasokonstriksiooni ja RAAS-i vahendatud hüpertensiivsed toimed) annab tõhusama antihüpertensiivse toime kui monoteeraapia puhul täheldatav.

Rasilamlo't on uuritud mitmetes aktiivse ja platseebokontrolliga uuringutes ning pikaajalistes uuringutes, mis hõlmasid kokku 5570-t hüpertensiooniga patsienti, kellel oli kerge kuni mõõdukas hüpertensioon (diastoolne vererõhk vahemikus 90 mmHg ja 109 mmHg).

Komponentide monoteeraapiatele mittealluva hüpertensiooniga patsientide puhul põhjustas Rasilamlo ühekordne manustamine ööpäevas annusest sõltuvat kliiniliselt olulist nii süstoolse kui diastoolse vererõhu alanemist.

Kui Rasilamlo't anda patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud aliskireeni ega amlodipiiniga, põhjustab see suuremat vererõhu alanemist ühenädalase ravi järel kui komponentide monoteeraapiad ning maksimumilähedane toime saavutatakse neljanädalase ravi järel.

Uuringus 820-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 300 mg aliskireeni annusele, vähendas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon annuses 300 mg/10 mg keskmist süstoolset/diastoolset vererõhku vastavalt 18,0/13,1 mmHg võrra, mis oli statistiliselt olulisel määral rohkem kui täheldatud 300 mg aliskireeni annuse monoteeraapia puhul. Kombinatsioon annuses 300 mg/5 mg andis samuti statistiliselt märkimisväärselt suurema vererõhu languse, kui täheldatud 300 mg aliskireeni annuse monoteeraapia puhul. 584-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon täiendavat keskmise süstoolse/diastoolse vererõhu alanemist 7,9/4,8 mmHg ja 11,7/7,7 mmHg, vastavalt 300/5 ja 300/10 mg suuruste annustega, võrreldes 300 mg aliskireeniga (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtuste (SBP) erinevus uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Uuringus 847-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 10 mg amlodipiini annusele, vähendas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon annuses 150 mg/10 mg ja 300 mg/10 mg keskmist süstoolset/diastoolset vererõhku vastavalt 11,0/9,0 mmHg ja 14,4/11,0 mmHg võrra, mis oli statistiliselt olulisel määral rohkem kui täheldatud 10 mg amlodipiini annuse monoteeraapia puhul. 549-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon täiendavat keskmise süstoolse/diastoolse vererõhu alanemist 4,0/2,2 mmHg ja 7,6/4,7 mmHg, vastavalt 150/10 mg ja 300/10 mg suuruste annustega, võrreldes 10 mg amlodipiiniga (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtuste (SBP) erinevus uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Uuringus osalunud 545-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 5 mg amlodipiini annusele, vähendas 150 mg aliskireeni/5 mg amlodipiini kombinatsioon rohkem vererõhku 11,0/8,5 mmHg võrra, võrreldes patsientidega, kes jäid 5 mg amlodipiini juurde.

1688 randomiseeritud kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsiendi osalusega 8-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud, paralleelsete gruppidega faktoriaalses uuringus põhjustas ravi Rasilamlo'ga annustes alates 150 mg/5 mg kuni 300 mg/10 mg annusest sõltuva kliiniliselt olulise keskmise (süstoolse/diastoolse) vererõhu alanemise, mis jäi vastavalt vahemikku 20,6/14,0 mmHg kuni 23,9/16,5 mmHg, võrreldes 15,4/10,2 mmHg-ga 300 mg aliskireeni puhul, 21,0/13,8-ga 10 mg amlodipiini puhul ja 6,8/5,4 mmHg-ga platseebo puhul patsientide populatsioonis, kelle keskmine vererõhu algväärtus oli 157,3/99,7 mmHg. Need olid statistiliselt olulised võrreldes platseeboga ja aliskireeniga kõikide annuste korral. Vererõhu langus kombinatsiooniga säilitati kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. 1069-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas Rasilamlo keskmise (süstoolse/diastoolse) vererõhu alanemist vahemikus 20,6/13,6 mmHg kuni 24,2/17,3 mmHg (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtused (SBP) uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Rasilamlo ohutust on hinnatud kuni ühe aasta pikkustes uuringutes.

Rasilamlo toimed igasugustest põhjustest tingitud kardiovaskulaarsele haigestumusele ja kardiovaskulaarsele suremusele ning sihtorganite kahjustustele ei ole praegu teada.

Läbi viidud kliinilistes uuringutes on Rasilamlo't manustatud rohkem kui 2800 patsiendile, sh 372 patsiendile veel ühe või enama aasta jooksul. Ravi ajal Rasilamlo annustega kuni 300 mg/10 mg oli üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane üksikkomponentide monoterapia manustamisel täheldatuga. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud soost, vanusest, kehamassi indeksist ega rassist või etnilisest kuuluvusest. Ei esinenud mingeid uusi kõrvaltoimeid, mis oleksid omased ainult Rasilamlo'le, lisaks nendele, mida on täheldatud üksikkomponentidega teostatud monoterapia käigus. Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud uuringus 1688-l kerge või mõõduka hüpertensiooniga patsiendil katkestas kliiniliste kõrvaltoimete tõttu ravi 1,7% Rasilamlo't saanud patsientidest vs. 1,5% platseebot saanud patsientidest.

Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS-i inhibeerivad ained [angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)] põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

Hüpertensioon

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord ööpäevas manustamine nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (kasuliku toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Aliskireeni kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Aliskireeni monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (sh teatud AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotiasiid, HCTZ) võrreldes langetas aliskireeni 300 mg annus süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimel 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas aliskireeni lisamisel hüdroklorotiasiidile (diureetikum) ja atenoloolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotiasiidile lisamisel kutsus aliskireen esile aditiivse vererõhku langetava toime.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil (≥ 65 aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal (≥ 65 -aastased) ja väga eakal (30% ≥ 75 -aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said aliskireeni monoterapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt ($< 1\%$) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamise kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavate patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Lõplikud uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,097 platseebo kasuks (95,4% Usaldusintervall: 0,987, 1,218, 2-poolne $p=0,0787$). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul kõrvaltoimete esinemise tõusu (38,2% vs 30,3%). Eriti olid suurenenud neerufunktsiooni häirete (14,5% vs 12,4%), hüperkaleemia (39,1% vs 29,0%), hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete (19,9% vs 16,3%) ja rabanduse (komisjoni poolt hinnatud tulemusnäitaja) (3,4% vs 2,7%) esinemine. Rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

150 mg (taluvusel kuni 300 mg) aliskireeni lisamist konventsionaalsele ravile uuriti topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 1639 vähenenud väljutusmahuga patsiendil, kes olid viibinud haiglaravil ägeda südamepuudulikkusega (NYHA klass III-IV) ning olid hemodünaamiliselt stabiilsed. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarne surm või rehospitalseerimine südamepuudulikkusega 6 kuu jooksul; teiseid tulemusnäitajaid hinnati 12 kuu möödudes.

Uuring näitas, et aliskireeni lisamine ägeda südamepuudulikkuse standardravile ei oma lisakasu ning diabeediga patsientidel tõuseb kardiovaskulaarne risk. Uuringutulemused viitasid aliskireeni mitte-olulisele toimele riskisuhte 0,92 (95% usaldusintervall: 0,76...1,12; $p=0,41$, aliskireen vs platseebo). Aliskireeni erinevat ravitoimet teatati 12 kuu üldise suremuse puhul sõltuvalt diabeedist olemasolust. Diabeediga patsientide alarühmas oli riskisuhe 1,64 platseebo kasuks (95% usaldusintervall: 1,15...2,33), sealjuures riskisuhe patsientide puhul, kellel diabeeti ei olnud, oli 0,69 aliskireeni kasuks (95% usaldusintervall: 0,50...0,94); koostoime p -väärtus = 0,0003. Aliskireeni rühmas täheldati võrreldes platseeboga suurenenud hüperkaleemia esinemist (20,9% vs 17,5%), neerukahjustust/neerupuudulikkust (16,6% vs 12,1%) ja hüpotensiooni (17,1% vs 12,6%) ning need näitajad olid suuremad diabeediga patsientide puhul.

Aliskireeni toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele on praegu teadmata.

Andmed aliskireeni pikaajalise tõhususe kohta südamepuudulikkusega patsientidel hetkel puuduvad.

Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

Amlodipiin

Rasilamlo amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeerset veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui mitte-dihidropüridiini seondumiskohtadega.

Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta dP/dt -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotroopset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejüket. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Amlodipiin on näidanud soodsaid kliinilisi toimeid kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haigusega patsientidel.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, peaks kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidele manustama ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertensiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või -insult (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool < 35 mg/dl või < 0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehhokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepõrgarteritõbi või mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti kombinatsioon. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07), $p = 0,65$. Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall (1,25...1,52), $p < 0,001$]. Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96. 95% usaldusintervall (0,89...1,02), $p = 0,20$.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rasilamlo'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta essentsiaalse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aliskireen

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab C_{max} ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel C_{max} 76% ja AUC_{0-tau} 67% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

Transporterid

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on oluline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumises soolest ja eritumises sappi.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon ja eritumine

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseeritakse. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

Lineaarsus

Aliskireeni plasmakontsentratsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja C_{max} vastavalt ~2,3- ja 2,6-kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

Lapsed

Aliskireeni farmakokineetikauuringus, mis viidi läbi 39-1 hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 17 aastat, kes said aliskireeni graanulitena annuses 2 mg/kg või 6 mg/kg ööpäevas (3,125 mg tablett), olid farmaokineetika näitajad sarnased täiskasvanute omadega. Selle uuringu tulemuste põhjal ei mõjuta vanus, kehakaal või sugu oluliselt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.2).

In vitro inimese koe MDR1 uuring viitab vanusest ja koest sõltuvalt MDR1 (P-gp) transporterite küpsuse saavutamise muudatustele. Täheledatakse suurt indiviididevahelist mRNA ekspressioonitaseme varieeruvust (kuni 600-kordne). Maksa MDR1 mRNA ekspressioon oli statistiliselt oluliselt madalam loodete, vastsündinute ja kuni 23 kuu vanuste imikute proovides.

Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transporterüsteem küpsuse saavutanud. Väljaarene mata MDR1 (P-gp) transporterüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt eespool „Transporterid“ ja lõigud 4.2, 4.4 ja 5.3).

Amlodipiin

Imendumine

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seonduvus plasmavalkudega.

Biotransformatsioon ja eritumine

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult (umbes 90%) inaktiivseteks metaboliitideks, 10% lähteühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

Amlodipiini eliminatsioon plasmas on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist.

Lineaarsus

Terapeutilises annusevahemikus 5 mg ja 10 mg on amlodipiinil lineaarne farmakokineetika.

Aliskireen/amlodipiin

Pärast Rasilamlo suukaudset manustamist saabus aliskireeni maksimaalne plasmakontsentratsioon 3 tunni pärast ja amlodipiini puhul 8 tunni pärast. Rasilamlo imendumise kiirus ja ulatus on tühja kõhu puhul sarnane sellega, mida täheldatakse aliskireeni ja amlodipiini individuaalsel manustamisel. Bioekvivalentsuse uuringut kerge eine tingimustes ei ole Rasilamlo'ga läbi viidud.

Toidu mõju uuringus, kus kasutati standardset suure rasvasisaldusega toitu koos 300 mg/10 mg fikseeritud kombinatsiooniga tabletiga, näidati, et toit vähendas aliskireeni imendumise kiirust ja ulatust fikseeritud kombinatsioonist samamoodi nagu aliskireeni monoterapia korral. Nagu monoterapia puhul, ei mõjutanud toit kuidagi ka fikseeritud kombinatsioonis sisalduva amlodipiini farmakokineetikat.

Patsientide erirühmad

Aliskireen

Aliskireen on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel, mille toime ei sõltu soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Eakatel inimestel (> 65-aastased) on AUC 50% kõrgem kui noortel. Sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aliskireeni farmakokineetikat.

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C_{max} olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja aliskireeni algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Aliskireeni ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C_{max} vähem kui 1,2-kordne muutus; AUC kuni 1,6-kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

Amlodipiin

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens olema aeglustunud paralleelselt AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemisega. AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemised kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel vastasid antud uuringus osalenud patsientide vanusegrupi puhul ootustele (vt lõik 4.4).

Populatsiooni farmakokineetika uuring viidi läbi 74-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 1 kuni 17 aastat (34 patsienti olid vanuses 6 kuni 12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13 kuni 17 aastat), kes said amlodipiini annuses 1,25 kuni 20 mg üks või kaks korda päevas. Lastel vanuses 6 kuni 12 aastat ja noorukitel vanuses 13 kuni 17 aastat oli tüüpiline suukaudne kliirens (CL/F) meessoost patsientidel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning naissoost patsientidel vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Plasmakontsentratsioonis oli märgatav oli suur patsientidevaheline variaabelsus. Andmed alla 6 aasta vanuste laste kohta on limiteeritud.

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat.

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsiente ravida ettevaatusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Aliskireen

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskestast kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnunud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate plasmakontsentratsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvaltoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

Noorloomade uuringud

8 päeva pärast sündimist viidi noortel rottidel läbi 4-nädalane korduvtoksilisuse uuring, manustades aliskireeni 30, 100 või 300 mg/kg/ööpäevas. Annustega 100 ja 300 mg/kg/ööpäevas (2,3 ja 6,8 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest mg/m² kohta, võttes aluseks 60 kg kaaluga patsiendi) täheldati kõrget akuutset suremust (tundide jooksul) ja tõsist haigestumust, mille korral ei tuvastatud surma põhjust ning ei esinenud nähte ega prodromaalsümptome. Surmava annuse 100 mg/kg/ööpäevas ja kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse taseme (*no-observed-adverse-effect-level* – NOAEL) 30 mg/kg/ööpäevas suhe oli ootamatult väike.

Teine korduvtoksilisuse uuring viidi läbi noortel rottidel 14 päeva pärast sündimist 8 nädala jooksul, manustades aliskireeni 30, 100 või 300 mg/kg/ööpäevas. Hilist suremust täheldati annusega 300 mg/kg/ööpäevas (8,5 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest mg/m² kohta, võttes aluseks 60 kg kaaluga patsiendi), mille korral ei tuvastatud surma põhjust.

Ellujäänud noortel rottidel ei täheldatud toimeid käitumisele ega reproduktsioonifunktsioonile.

Aliskireeni ekspositsioon plasmas (AUC) oli 8-päevastel rottidel ligi 4 korda suurem kui 14-päevastel rottidel, manustades 100 mg/kg/ööpäevas. Aliskireeni ekspositsioon plasmas oli 14-päevastel rottidel vahemikus 85 kuni 387 korda suurem kui 64-päevastel täiskasvanud rottidel.

Noortel rottidel vanuses 14, 21, 24, 28, 31 või 36 päeva pärast sündi viidi läbi ühekordse annuse uuring. Suremust ega olulist toksilisust ei täheldatud. Võrreldes täiskasvanud rottidega oli plasmakontsentratsioon 14-päevastel rottidel ligikaudu 100 korda suurem ja 21-päevastel 3 korda suurem.

Uurimaks seost vanuse, aliskireeni plasmakontsentratsiooni ja MDR1 ning OATP2 ekspressiooni vahel täiskasvanud rottidel, viidi läbi toimetehhanismi uuring. Tulemused näitasid, et arengust tingitud muutused aliskireeni plasmakontsentratsioonis korreleerusid tühisoole, maksa, neerude ja aju transporterite küpsuse saavutamisega ontogeneesis.

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati 8- kuni 28-päevastel rottidel 3 mg/kg aliskireeni intravenoosse manustamisega. Aliskireeni kliirens suurenes vanusest sõltuvalt. 8- või 14-päevastel rottidel oli kliirens sarnane, kuid selles vanuses oli kliirens ainult 23% 21-päevaste ja 16% 28-päevaste rottide kliirensist.

Need uuringud näitavad aliskireeni liigset plasmakontsentratsiooni (>400 korda suurem 8 päeva vanustel rottidel võrreldes täiskasvanud rottidega) ja kõrget ägedat toksilisust noortel rottidel, mida põhjustab väljaarenemata MDR1 ning viitab, et väljaarenemata MDR1-ga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Amlodipiin

Amlodipiini ohutusandmed on hästi selgitatud nii kliiniliselt kui ka mittekliiniliselt.

Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnunud mingisuguseid kartsinogeneensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimiga seotud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

Rasilamlo

Prekliinilistes ohutusuuringutes on näidatud, et rotid talusid aliskireeni ja amlodipiini kombinatsiooni hästi. Rottidel läbiviidud 2- ja 13-nädalaste suukaudse toksilisuse uuringute leiud olid kooskõlas aliskireeni ja amlodipiini eraldi kasutamise puhul täheldatutega. Ei leitud uusi toksilisi toimeid ega toksiliste toimete süvenemist, mida võiks seostada kummagi koostisainega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos
Krospovidoon
Povidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba räni

Kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

PVC/PVDC – Alu blistrid:
18 kuud

PA/Alu/PVC – Alu blistrid:
18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti
Mitmikpakendid sisaldavad 280 tabletti (20 pakendit, millest igaüks on 14 tabletti)

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid
Üksikpakend sisaldab 30, 90 tabletti
Üheannuseline pakend (perforeeritud üheannuseline blister), mis sisaldab 56 x 1 tabletti
Üheannuselised mitmikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) sisaldab 98 x 1 tabletti
(2 pakendit, mis sisaldavad 49 x 1 tabletti)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56 tabletti
Mitmikpakendid sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) ja 280 tabletti
(20 pakendit, millest igaüks on 14 tabletti)

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/686/029-042

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. aprill 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (*Aliskirenum*) (hemifumaraadina) ja 10 mg amlodipiini (*Amlodipinum*) (besülaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Pruunikaskollane, kumer, ovaalne, viltulõigatud äärtega tablett, mille ühele poolele on pressitud „T12” ja teisele „NVR”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rasilamlo on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanud patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrolli all aliskireeni või amlodipiini monoteraapiaga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Rasilamlo soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime avaldub 1 nädala jooksul ja maksimaalset toimet täheldatakse ligikaudu 4 nädala jooksul. Kui vererõhk ei ole langenud pärast 4...6 nädalat kestnud ravi, võib annust suurendada kuni maksimaalse annuseni 300 mg aliskireeni/10 mg amlodipiini. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda patsiendi kliinilise ravivastuse alusel.

Rasilamlo't võib manustada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega välja arvatud kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (AKE inhibiitorid) või angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) diabeediga või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Annustamine patsientidele, kelle vererõhku ei õnnestu adekvaatselt kontrollida aliskireeni või amlodipiini monoteraapiaga

Rasilamlo 300 mg/10 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud ainult 300 mg aliskireeni või ainult 10 mg amlodipiini või Rasilamlo 150 mg/10 mg või Rasilamlo 300 mg/5 mg annusega.

Patsiendi, kellel esinevad annustamist piiravad kõrvaltoimed ravimi ühe koostisosa suhtes, võib üle viia Rasilamlo annusele, mis sisaldab vähem vastavat toimeainet, et saavutada samasugust vererõhu langust.

Enne fikseeritud kombinatsioonile üleminekut võib olla soovitatav mõlema komponendi annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt näidustatud ja kooskõlas ülalmainitud annustamisega, võib kaaluda otsest üleminekut monoteraapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (GFR vastavalt 89...60 ml/min/1,73 m² ja 59...30 ml/min/1,73 m², vt lõigud 4.4 ja 5.2). Rasilamlo't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamissoovitusi kehtestatud. Raske maksakahjustuse korral ei ole amlodipiini farmakokineetikat uuritud; seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui Rasilamlo't manustatakse maksakahjustusega patsientidele.

Eakad (üle 65-aastased)

Kogemused Rasilamlo kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb nende patsientide puhul olla eriti tähelepanelik. Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

Lapsed

Rasilamlo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Rasilamlo on vastunäidustatud lastele alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ning seda ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat seoses ohutusriskidega, mis tulenevad aliskireeni võimalikust üleekspositsioonist (vt lõigud 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3).

Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos vähesse veega. Rasilamlo't tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Vältima peaks koosmanustamist puuviljamahlaga ja/või taimeekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimeteed) (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või teiste dihhüdropüridiini derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse esimene ja teine trimester (vt lõik 4.6).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonasooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Rasilamlo samaaegne kasutamine ACE inhibiitorit või ARB-i sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.
- Lapsed sünnist kuni 2 aasta vanuseni (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Raske ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Rasilamlo'ga katkestada (vt lõik 4.8).

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardioopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On teatatud hüpotensioonist, süngoobist, insuldist, hüperkaleemiast ja neerutalitluse langusest (k.a. äge neerupuudulikkus) eelsoodumusega isikutel, eriti kombinatsioonravi korral ravimitega, mis mõjutavad seda süsteemi (vt lõik 5.1). Seetõttu soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi, kombineerides aliskireeni AKE inhibiitori või ARB-iga. Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

Südamepuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, kasutada ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Aliskireeni puhul puuduvad andmed kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse kohta südamepuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel südamepuudulikkust ravitakse furosemiidi või torasemiidiga, tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Sümptomaatilise hüpotensiooni risk

Rasilamlo-ravi alustamise järgselt võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon järgmistel juhtudel:

- Väljendunud vedelikuvaeguse või naatriumivaegusega patsiendid (nt patsiendid, kes saavad suuri diureetikumi annuseid)
- Aliskireeni ja teiste RAASi mõjutavate ainete kooskasutamine.

Vedeliku- või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne Rasilamlo manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all. Tüsistusteta hüpertensiooniga patsientidel, kellele lühiajalistes kontrollitud uuringutes manustati Rasilamlo't, esines hüpotensiooni harva (0,2%).

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud aliskireeni kasutamist hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ või $1,70 \text{ mg/dl}$ naistel ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ või $2,00 \text{ mg/dl}$ meestel ja/või $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anamneesis dialüüs, nefrootiline sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Raske neerukahjustusega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele ei ole Rasilamlo soovitatav.

Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, tuleb ka Rasilamlo manustamisega olla ettevaatlik, kui samal ajal esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüповолеemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmise koheselt lõpetada.

Turuletulekujärgselt on aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud. Rasilamlo manustamisel maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema patsientide ravimisel, kellel esineb aordi- või mitraalstenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Rasilamlo kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, on ka aliskireeniga ravitud neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse, sh akuutse neerupuudulikkuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Turuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse).

Mitmel sellisel patsiendil oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate teiste ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Eriline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Rasilamlo kasutamine kohe lõpetada ning alustada asjakohast ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsiente tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest, eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo-, jäsemete, silmade, huulte või keeletursest. Keele, häälepilu või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

Lapsed

Aliskireen on P-glükoproteiini (P-gp) substraat ning väljaarenemata P-gp transportersüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks. Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transportersüsteem välja arenenud (vt lõigud 5.2 ja 5.3). Seega on Rasilamlo vastunäidustatud lastele alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ning seda ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat.

Piiratud ohutusandmed on saadaval farmakokineetika uuringust, mis viidi läbi 39-l aliskireenravi saanud hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 18 aastat (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teave Rasilamlo koostoimete kohta

Teiste ravimite ja Rasilamlo vaheliste koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Seetõttu on selles lõigus toodud teave selle preparaadi üksikkomponentide teadaolevate koostoimete kohta teiste ravimitega.

Tervetel vabatahtlikel ei põhjustanud aliskireeni ja amlodipiini koosmanustamine olulisi muutusi kummagi komponendi tasakaaluseisundi farmakokineetilises plasmakontsentratsioonis (AUC) ega maksimaalses plasmakontsentratsioonis (C_{max}).

Teave aliskireeni koostoimete kohta

Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

- *Tugevad P-gp inhibiitorid*

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C_{max} ligikaudu 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Tõus võib olla suurem aliskireeni suuremate annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C_{max} vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)

- *Puuviljamahl ja taimeekstrakte sisaldavad joogid*

Puuviljamahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C_{max} väärtuste languseni. Greipfruudimahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga põhjustas aliskireeni AUC 61% vähenemise ja tarvitamine koos 300 mg aliskireeniga põhjustas AUC 38% vähenemise. Apelsinimahla või õunamahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis vastavalt aliskireeni AUC 62% ja 63% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest puuviljamahla komponentide poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu puuviljamahla koos Rasilamlo'ga tarvitada. Taimeekstrakte sisaldavate jookide (kaasa arvatud taimeteed) mõju aliskireeni imendumisele ei ole uuritud. Potentsiaalselt aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumist inhibeerivad ühendid on laialt levinud puuviljades, juurviljades ja paljudes teistes taimsetes toodetes. Seetõttu ei tohi taimeekstrakte sisaldavaid jooke, kaasa arvatud taimeteesid, koos Rasilamlo'ga tarvitada.

Kahekordne RAAS blokaad aliskireeni, ARBi või AKE inhibiitoritega

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAAS kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus

- *P-gp koostoimed*

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumisel soolde ja eritumisel sapiga (vt lõik 5.2). P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust ligikaudu 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka erinevate substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

- *Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid*

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimel peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktist ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel koos ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

- *Kaaliumitaset mõjutavad ravimid*

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA' dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisaldus seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik.

- *Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd)*

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVA' dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

- *Furosemiid ja torasemiid*

Aliskireeni ja furosemiidi suukaudne koosmanustamine ei mõjutanud aliskireeni farmakokineetikat, kuid vähendas furosemiidi plasmakontsentratsiooni 20...30% võrra (aliskireeni mõju intramuskulaarselt või intravenoosselt manustatavale furosemiidile ei ole uuritud). Võrreldes ainult furosemiidi manustamisega vähenes furosemiidi mitmekordse annuse (60 mg/ööpäevas) ja aliskireeni (300 mg/ööpäevas) koosmanustamise järgselt südamepuudulikkusega patsientidele naatriumi eritumine uriiniga ja uriini hulk esimese 4 tunni jooksul vastavalt 31% ja 24% võrra. Samaaegselt furosemiidi ja 300 mg aliskireeniga ravitud patsientide keskmine kehakaal (84,6 kg) oli kõrgem kui ainult furosemiidiga ravitud patsientide kehakaal (83,4 kg). Väiksemaid muutusi furosemiidi farmakokineetikas ja efektiivsuses täheldati aliskireeni annusega 150 mg/ööpäevas.

Olemasolevad kliinilised andmed ei näita, et aliskireeniga koosmanustamisel suureneksid torasemiidi annused. Torasemiidi eritumist neerude kaudu vähendab orgaaniliste anioonide transporter (OAT). Aliskireen eritub neerude kaudu vähesel määral, suukaudsel manustamisel eritub ainult 0,6% aliskireeni annusest uriiniga (vt lõik 5.2). Siiski on näidatud, et aliskireen on orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidi 1A2 (OATP1A2) substraat (vt koostoimed orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitoritega), seega võib aliskireen potentsiaalselt vähendada torasemiidi plasmakontsentratsiooni mõjutades imendumisprotsessi.

Seetõttu on patsientidel, kes saavad nii suukaudset furosemiidi või torasemiidi kui ka aliskireeni, soovitatav jälgida furosemiidi või torasemiidi toimet furosemiid- või torasemiidravi ja aliskireenravi alustamisel ja annuse kohandamisel, et vältida muutusi ekstratsellulaarse vedeliku mahus ja võimalikku vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.4).

- *Varfariin*

Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

- *Koostoimed toiduga*

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist (vt lõik 4.2). Olemasolevad kliinilised andmed ei toeta erinevate toitude ja/või jookide mõju, kuid sellest tulenevat potentsiaalset aliskireeni biosaadavuse vähenemist ei ole uuritud ja seetõttu ei saa seda välistada. Aliskireeni ei tohi tarvitada koos puuviljamahla või taimeekstrakte sisaldavate jookidega, kaasa arvatud taimeteelega.

Koostoimed puuduvad

- Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitraat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

- Aliskireeni manustamisel koos metformiini (↓28%), amlodipiini (↑29%) või tsimetidiiniga (↑19%) muutus aliskireeni C_{max} või AUC 20...30%. Manustamisel koos atorvastatiiniga suurenesid aliskireeni püsikontsentratsioon AUC ja C_{max} 50%. Aliskireeni samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta aliskireeni või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

- Aliskireen võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

- *CYP450-ga seotud koostoimed*

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Seetõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite plasmakontsentratsiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega koostoimeid CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induktsioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni plasmakontsentratsiooni (vt. teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimed lõigus 4.5).

- *P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid*

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Manustamisel koos atorvastatiiniga (80 mg) suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni AUC ja C_{max} 50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et aliskireeni biosaadavusel on määrama tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada aliskireeni biosaadavust.

- *Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraadide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid puuviljamahlagaga).

Teave amlodipiini koostoimete kohta

Teiste ravimite toime amlodipiinile

Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus

- *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini plasmakontsentratsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

- *CYP3A4 indutseerijad*

Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

- *Greipfruudimahl*

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

- *Dantroleen (infusioon)*

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaat ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

Amlodipiini toime teistele ravimitele

- Amlodipiini vererõhku alandavad toimed summeeruvad teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavate toimetega.

- Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini plasmakontsentratsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

Koostoimed puuduvad

- Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasilamlo't määravad arstid peavad viljakas eas naisi nõustama võimalike riskide suhtes raseduse ajal. Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, sest naised, kes plaanivad rasestuda, ei tohi Rasilamlo't kasutada.

Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireeni teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS-i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarengute ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt RAAS-i mõjutavaid ravimeid, ei tohi ka aliskireeni kasutada raseduse esimese trimestri ajal või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

Amlodipiini ohutus rasedusele ei ole tõestatud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega ei ole näidanud mingit toksilisust, välja arvatud sünnituse hilinemine ja sünnitustegevuse pikenemine annuste korral, mis on 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad annused inimesel (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutamist soovitatakse ainult siis, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

Rasilamlo't ei tohi kasutada raseduse esimesel trimestril. Rasilamlo on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõik 4.3).

Raseduse avastamisel tuleb ravi Rasilamlo'ga lõpetada võimalikult kiiresti.

Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen ja/või amlodipiin erituvad rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Kuna andmed aliskireeni ja amlodipiini eritumise kohta looma või inimese rinnapiimaga on ebapiisavad/piiratud, ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Seetõttu ei soovitata imetavatel naistel Rasilamlo't kasutada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Rasilamlo-ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Kliinilised andmed Rasilamlo kasutamise mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3). Rottide fertiilsust ei mõjutanud aliskireeni manustamine annustes 250 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et Rasilamlo võtmise ajal võib mõnikord esineda peeringlust või uimasust.

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui amlodipiini kasutavatel patsientidel esineb peeringlust, peavalu, väsimust või iiveldust, võib reaktsioonivõime olla häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rasilamlo alltoodud ohutusprofiil põhineb Rasilamlo kliinilistel uuringutel ja üksikute komponentide (aliskireen või amlodipiin) teadaoleval ohutusprofiilil. Üle 75-aastaste ja vanemate patsientide puhul on Rasilamlo ohutuse kohta saadud andmete hulk piiratud.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed Rasilamlo puhul on hüpotensioon ja perifeersed tursed. Rasilamlo koostisosade (aliskireen ja amlodipiin) varem teatatud ja tabeli kujul kõrvaltoimete loetelus esitatud kõrvaltoimed võivad esineda ka Rasilamlo puhul.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Kõrvaltoimed on reastatud esinemissageduse järjekorras (kõige sagedasem esimesena), kasutades järgnevat põhimõtet: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabelis on esitatud kõrvaltoimed, mida on täheldatud Rasilamlo või selle ühe või mõlema toimeaine puhul monoterapiana. Kui kõrvaltoimet on täheldatud rohkem kui ühe kombinatsioonis oleva toimeaine puhul, kasutatakse tabelis esitamiseks suuremat esinemissagedust.

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga harv	Leukopeenia ^{am} , trombotsütopeenia ^{am}
Immuunsüsteemi häired	
Harv	Anafülaktiline reaktsioon ^a , ülitundlikkusreaktsioonid ^a
Väga harv	Allergilised reaktsioonid ^{am}
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga harv	Hüperglükeemia ^{am}
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt	Unetus ^{am} , meeleolu kõikumised (sh ärevus) ^{am} , depressioon ^{am}
Harv	Segasusseisund ^{am}
Närvisüsteemi häired	
Sage	Unisus ^{am} , peavalu (eriti ravi alguses) ^{am}
Aeg-ajalt	Treemor ^{am} , düsgeusia ^{am} , minestamine ^{am} , hüpoesteesia ^{am} , paresteesia ^{am}
Väga harv	Hüpertoonia ^{am} , perifeerne neuropaatia ^{am}
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	Nägemishäired (sh diploopia) ^{am}
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	Tinnitus ^{am}
Teadmata	Vertiigo ^a
Südame häired	
Sage	Pearinglus ^{a,am} , südamepekslemine ^{a,am} , perifeerne turse ^{c,a,am*}
Väga harv	Müokardiinfarkt ^{am} , arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon) ^{am}
Vaskulaarsed häired	
Sage	Nahaõhetus ^{am} , hüpotensioon ^{c,a,am}
Väga harv	Vaskuliit ^{am}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired	
Aeg-ajalt	Düspnoe ^{a,am} , riniit ^{am} , köha ^{a,am}
Seedetrakti häired	
Sage	Kõhulahtisus ^a , valu ülakõhus ^{am} , iiveldus ^{a,am}
Aeg-ajalt	Oksendamine ^{a,am} , düspepsia ^{am} , muutused sooletegevuses (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus) ^{am} , suukuivus ^{am}
Väga harv	Pankreatiit ^{am} , gastriit ^{am} , igemete hüperplaasia ^{am}
Maksa ja sapiteede häired	
Väga harv	Hepatiit ^{a,am} , ikterus ^{a,am} , maksaensüümide aktiivsuse tõus (enamasti koos kolestaasiga) ^{am}
Teadmata	Maksahäired ^{a,**} , maksapuudulikkus ^{a,***}

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ^a , suulimaskesta reaktsioonid ^a , lööve ^{a,am} , kihelus ^{a,am} , nõgestõbi ^{a,am} , alopeetsia ^{am} , purpur ^{am} , naha värvuse muutumine ^{am} , hüperhidroos ^{am} , eksanteem ^{am}
Harv	Angioödeem ^a , erüteem ^a
Väga harv	Multiformne erüteem ^{am} , eksfoliatiivne dermatiit ^{am} , Stevens-Johnsoni sündroom ^{am} , Quincke ödeem ^{am} , valgustundlikkus ^{am}
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	Liigesevalu ^{a,am} , pahklupiirkonna turse ^{am}
Aeg-ajalt	Lihaskrambid ^{am} , seljavalu ^{am}
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus ^a , neerufunktsiooni häired ^a , urineerimishäired ^{am} , öine urineerimine ^{am} , sagenenud urineerimine ^{am}
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	Impotentsus ^{am} , günekomastia ^{am}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Kurnatus ^{am}
Aeg-ajalt	Rindkerevalu ^{am} , asteenia ^{am} , pain ^{am} , malaise ^{am}
Uuringud	
Sage	Hüperkaleemia ^a
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse tõus ^a , kehakaalu suurenemine ^{am} , kehakaalu vähenemine ^{am}
Harv	Hemoglobiini taseme langus ^a , hematokriti taseme langus ^a , kreatiniini sisalduse suurenemine veres ^a
Teadmata	Hüponatreemia

^c Rasilamlo'ga täheldatud kõrvaltoimed

^a Aliskireeni monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed;

^{am} Amlodipiini monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed;

* Perifeerne turse on teadaolev, annusest sõltuv amlodipiini kõrvaltoime ja seda on turuletulekujärgse kogemuse kohaselt täheldatud ka aliskireeni kasutamisel. Rasilamlo kliinilistes uuringutes oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks perifeerne turse, mille esinemissagedus oli väiksem või võrdne vastavate amlodipiini annuste puhul täheldatutega, kuid suurem kui aliskireeni kasutamisel;

**Maksahäirete üksikud juhud kliiniliste sümptomite ja laboratoorse tõendusega rohkem väljendunud maksa düsfunktsiooni kohta;

***Sealhulgas teatatud turuletulekujärgselt üks ägeda maksapuudulikkuse juhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost aliskireeniga.

Täiendav teave üksikute koostisainete kohta

Kõrvaltoimed, mida on varem täheldatud üksikute koostisainete puhul võivad tekkida ka Rasilamlo kasutamisel, kuigi neid kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Aliskireen

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemile viitavate sümptomite esinemisest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel sellistel patsientidel esines anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavaid sümptomeid, mida mõningatel juhtudel seostati selliste ravimite kasutamisega, mis võivad angioödeemi põhjustada, sh RAAS-i blokaatorid (AKE inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid, ARB).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised allergilisele reaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud artralgiat esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis aliskireeni manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud aliskireenil kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhu tingimustes määratud triglütseriidide, tühja kõhu tingimustes määratud glükoosi- või kusihappesisaldusele.

Hemoglobiin ja hematokrit: Tähteldati hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet tähteldatakse ka teiste RAAS süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB'id.

Seerumi kaaliumisisaldus: Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Lapsed

39-l hüpertensiooniga 6...17 aasta vanusel lapsel läbiviidud aliskireeni farmakokineetika uuringust on saadud vähesel määral ohutusalaseid andmeid, mille alusel kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel sarnane nagu hüpertensiooniga täiskasvanutel. Nagu ka teiste RAAS blokaatorite puhul, on aliskireeniga ravitud lastel tavaliseks kõrvaltoimeks peavalu.

Amlodipiin

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kogemused Rasilamlo üleannustamise kohta puuduvad. Rasilamlo üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni ja amlodipiini antihüpertensiivse toimega.

Aliskireeni üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine amlodipiini puhul võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud surmaga lõppeva šokini.

Ravi

Kui Rasilamlo võtmisel esineb sümptomaatiline hüpotensioon, tuleb alustada toetavat ravi.

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh südame ja hingamisfunktsiooni sagedast kontrollimist, jäsemete kõrgemale asetamist ja tsirkuleeriva vedeliku koguse ja diureesi jälgimist.

Veresoonkonna toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktoritest, eeldusel, et nende kasutamiseks puuduvad vastunäidustused. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervete vabatahtlikega on selgunud, et söe manustamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini sissevõtmist vähendab amlodipiini imendumise ulatust.

Kuna amlodipiin on plasmavalkudega ülimalt hästi seonduv, siis dialüüsist tõenäoliselt abi ei ole.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained: reniini inhibiitorid, ATC-kood: C09XA53

Rasilamlo kombineerib kahte antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide vererõhu kontrolli all hoidmiseks: aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite klassi ja amlodipiin kaltsiumi antagonistide klassi.

Rasilamlo

Aliskireeni ja amlodipiini kombinatsioonravi kasutamine põhineb nende kahe ravimi toimel erinevatele, kuid komplementaarsetele süsteemidele, mis reguleerivad vererõhku. Kaltsiumikanali blokaatorid hoiavad ära kaltsiumi sissevoolu veresoonte silelihasrakkudesse veresoone seinas, hoides seega ära silelihasrakkude kokkutõmmet ja vasokonstriksiooni. Reniini inhibiitorid pärsivad reniini ensümaatilist aktiivsust ja seega blokeerivad angiotensiin II moodustumist, mis on peamiseks reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) mõjutavaks molekuliks. Angiotensiin II põhjustab vasokonstriksiooni ning naatriumi ja vee tagasiimendumist. Seega, amlodipiin inhibeerib otseselt vasokonstriksiooni ja vähendab vaskulaarset vastupanu, samas kui aliskireen võib samuti (Ang II produktsiooni kontrollimise teel) vasokonstriksiooni inhibeerida, kuid muudab vee ja naatriumi tasakaalu taseme suunas, mis on vajalik normotensiivseteks tingimusteks. Aliskireeni ja amlodipiini kombineeritud toime nendele kahele tsentraalsele vererõhku reguleerivale tegurile (vasokonstriksiooni ja RAAS-i vahendatud hüpertensiivsed toimed) annab tõhusama antihüpertensiivse toime kui monoterapia puhul täheldatav.

Rasilamlo't on uuritud mitmetes aktiivse ja platseebokontrolliga uuringutes ning pikaajalistes uuringutes, mis hõlmasid kokku 5570-t hüpertensiooniga patsienti, kellel oli kerge kuni mõõdukas hüpertensioon (diastoolne vererõhk vahemikus 90 mmHg ja 109 mmHg).

Komponentide monoterapiatele mittealluva hüpertensiooniga patsientide puhul põhjustas Rasilamlo ühekordne manustamine ööpäevas annusest sõltuvat kliiniliselt olulist nii süstoolse kui diastoolse vererõhu alanemist.

Kui Rasilamlo't anda patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud aliskireeni ega amlodipiiniga, põhjustab see suuremat vererõhu alanemist ühenädalase ravi järel kui komponentide monoterapiad ning maksimumilähedane toime saavutatakse neljanädalase ravi järel.

Uuringus 820-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 300 mg aliskireeni annusele, vähendas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon annuses 300 mg/10 mg keskmist süstoolset/diastoolset vererõhku vastavalt 18,0/13,1 mmHg võrra, mis oli statistiliselt olulisel määral rohkem kui täheldatud 300 mg aliskireeni annuse monoterapia puhul. Kombinatsioon annuses 300 mg/5 mg andis samuti statistiliselt märkimisväärselt suurema vererõhu languse, kui täheldatud 300 mg aliskireeni annuse monoterapia puhul. 584-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon täiendavat keskmise süstoolse/diastoolse vererõhu alanemist 7,9/4,8 mmHg ja 11,7/7,7 mmHg, vastavalt 300/5 ja 300/10 mg suuruste annustega, võrreldes 300 mg aliskireeniga (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtuste (SBP) erinevus uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Uuringus 847-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 10 mg amlodipiini annusele, vähendas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon annuses 150 mg/10 mg ja 300 mg/10 mg keskmist süstoolset/diastoolset vererõhku vastavalt 11,0/9,0 mmHg ja 14,4/11,0 mmHg võrra, mis oli statistiliselt olulisel määral rohkem kui täheldatud 10 mg amlodipiini annuse monoterapia puhul. 549-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas aliskireeni/amlodipiini kombinatsioon täiendavat keskmise süstoolse/diastoolse vererõhu alanemist 4,0/2,2 mmHg ja 7,6/4,7 mmHg, vastavalt 150/10 mg ja 300/10 mg suuruste annustega, võrreldes 10 mg amlodipiiniga (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtuste (SBP) erinevus uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Uuringus osalunud 545-l randomiseeritud patsiendil, kes ei reageerinud adekvaatselt 5 mg amlodipiini annusele, vähendas 150 mg aliskireeni/5 mg amlodipiini kombinatsioon rohkem vererõhku 11,0/8,5 mmHg võrra, võrreldes patsientidega, kes jäid 5 mg amlodipiini juurde.

1688 randomiseeritud kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsiendi osalusega 8-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud, paralleelsete gruppidega faktoriaalses uuringus põhjustas ravi Rasilamlo'ga annustes alates 150 mg/5 mg kuni 300 mg/10 mg annusest sõltuva kliiniliselt olulise keskmise (süstoolse/diastoolse) vererõhu alanemise, mis jäi vastavalt vahemikku 20,6/14,0 mmHg kuni 23,9/16,5 mmHg, võrreldes 15,4/10,2 mmHg-ga 300 mg aliskireeni puhul, 21,0/13,8-ga 10 mg amlodipiini puhul ja 6,8/5,4 mmHg-ga platseebo puhul patsientide populatsioonis, kelle keskmine vererõhu algväärtus oli 157,3/99,7 mmHg. Need olid statistiliselt olulised võrreldes platseeboga ja aliskireeniga kõikide annuste korral. Vererõhu langus kombinatsiooniga säilitati kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. 1069-st patsiendist koosnevas alarühmas põhjustas Rasilamlo keskmise (süstoolse/diastoolse) vererõhu alanemist vahemikus 20,6/13,6 mmHg kuni 24,2/17,3 mmHg (alarühm kujutab endast patsiente ilma eksitavate näitudeta, defineeritud kui süstoolse vererõhu väärtused (SBP) uuringu alguses või lõpus ≥ 10 mmHg).

Rasilamlo ohutust on hinnatud kuni ühe aasta pikkustes uuringutes.

Rasilamlo toimed igasugustest põhjustest tingitud kardiovaskulaarsele haigestumusele ja kardiovaskulaarsele suremusele ning sihtorganite kahjustustele ei ole praegu teada.

Läbi viidud kliinilistes uuringutes on Rasilamlo't manustatud rohkem kui 2800 patsiendile, sh 372 patsiendile veel ühe või enama aasta jooksul. Ravi ajal Rasilamlo annustega kuni 300 mg/10 mg oli üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane üksikkomponentide monoterapia manustamisel täheldatuga. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud soost, vanusest, kehamassi indeksist ega rassist või etnilisest kuuluvusest. Ei esinenud mingeid uusi kõrvaltoimeid, mis oleksid omased ainult Rasilamlo'le, lisaks nendele, mida on täheldatud üksikkomponentidega teostatud monoterapia käigus. Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud uuringus 1688-l kerge või mõõduka hüpertensiooniga patsiendil katkestas kliiniliste kõrvaltoimete tõttu ravi 1,7% Rasilamlo't saanud patsientidest vs. 1,5% platseebot saanud patsientidest.

Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS-i inhibeerivad ained [angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)] põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

Hüpertensioon

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord ööpäevas manustamine nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (kasuliku toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Aliskireeni kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Aliskireeni monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (sh teatud AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotiasiid, HCTZ) võrreldes langetas aliskireeni 300 mg annus süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimel 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas aliskireeni lisamisel hüdroklorotiasiidile (diureetikum) ja atenoloolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotiasiidile lisamisel kutsus aliskireen esile aditiivse vererõhku langetava toime.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil (≥ 65 aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal (≥ 65 -aastased) ja väga eakal (30% ≥ 75 -aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said aliskireeni monoterapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt ($< 1\%$) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamise kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavate patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Lõplikud uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,097 platseebo kasuks (95,4% Usaldusintervall: 0,987, 1,218, 2-poolne $p=0,0787$). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul kõrvaltoimete esinemise tõusu (38,2% vs 30,3%). Eriti olid suurenenud neerufunktsiooni häirete (14,5% vs 12,4%), hüperkaleemia (39,1% vs 29,0%), hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete (19,9% vs 16,3%) ja rabanduse (komisjoni poolt hinnatud tulemusnäitaja) (3,4% vs 2,7%) esinemine. Rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

150 mg (taluvusel kuni 300 mg) aliskireeni lisamist konventsionaalsele ravile uuriti topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 1639 vähenenud väljutusmahuga patsiendil, kes olid viibinud haiglaravil ägeda südamepuudulikkusega (NYHA klass III-IV) ning olid hemodünaamiliselt stabiilsed. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarne surm või rehospitalseerimine südamepuudulikkusega 6 kuu jooksul; teiseid tulemusnäitajaid hinnati 12 kuu möödudes.

Uuring näitas, et aliskireeni lisamine ägeda südamepuudulikkuse standardravile ei oma lisakasu ning diabeediga patsientidel tõuseb kardiovaskulaarne risk. Uuringutulemused viitasid aliskireeni mitte-olulisele toimele riskisuhte 0,92 (95% usaldusintervall: 0,76...1,12; $p=0,41$, aliskireen vs platseebo). Aliskireeni erinevat ravitoimet teatati 12 kuu üldise suremuse puhul sõltuvalt diabeedist olemasolust. Diabeediga patsientide alarühmas oli riskisuhe 1,64 platseebo kasuks (95% usaldusintervall: 1,15...2,33), sealjuures riskisuhe patsientide puhul, kellel diabeeti ei olnud, oli 0,69 aliskireeni kasuks (95% usaldusintervall: 0,50...0,94); koostoime p -väärtus = 0,0003. Aliskireeni rühmas täheldati võrreldes platseeboga suurenenud hüperkaleemia esinemist (20,9% vs 17,5%), neerukahjustust/neerupuudulikkust (16,6% vs 12,1%) ja hüpotensiooni (17,1% vs 12,6%) ning need näitajad olid suuremad diabeediga patsientide puhul.

Aliskireeni toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele on praegu teadmata.

Andmed aliskireeni pikaajalise tõhususe kohta südamepuudulikkusega patsientidel hetkel puuduvad.

Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

Amlodipiin

Rasilamlo amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui mitte-dihidropüridiini seondumiskohtadega.

Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta dP/dt -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotroopset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejüket. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Amlodipiin on näidanud soodsaid kliinilisi toimeid kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haigusega patsientidel.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, peaks kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidele manustama ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertensiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või -insult (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool < 35 mg/dl või < 0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehhokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepõrgarteritõbi või mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti kombinatsioon. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07), $p = 0,65$. Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall (1,25...1,52), $p < 0,001$]. Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96. 95% usaldusintervall (0,89...1,02), $p = 0,20$.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rasilamlo'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta essentsiaalse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aliskireen

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab C_{\max} ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel C_{\max} 76% ja $AUC_{0-\text{tau}}$ 67% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

Transporterid

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on oluline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumises soolest ja eritumises sappi.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon ja eritumine

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseeritakse. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenoosset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

Lineaarsus

Aliskireeni plasmakontsentratsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja C_{max} vastavalt ~2,3- ja 2,6-kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

Lapsed

Aliskireeni farmakokineetikauuringus, mis viidi läbi 39-1 hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 17 aastat, kes said aliskireeni graanulitena annuses 2 mg/kg või 6 mg/kg ööpäevas (3,125 mg tablett), olid farmaokineetika näitajad sarnased täiskasvanute omadega. Selle uuringu tulemuste põhjal ei mõjuta vanus, kehakaal või sugu oluliselt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.2).

In vitro inimese koe MDR1 uuring viitab vanusest ja koest sõltuvalt MDR1 (P-gp) transporterite küpsuse saavutamise muudatustele. Tähelepanek on suurte individidevahelise mRNA ekspressioonitaseme varieeruvusest (kuni 600-kordne). Maksa MDR1 mRNA ekspressioon oli statistiliselt oluliselt madalam loodete, vastsündinute ja kuni 23 kuu vanuste imikute proovides.

Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transporterüsteem küpsuse saavutanud. Väljaarene mata MDR1 (P-gp) transporterüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt eespool „Transporterid“ ja lõigud 4.2, 4.4 ja 5.3).

Amlodipiin

Imendumine

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seonduvus plasmavalkudega.

Biotransformatsioon ja eritumine

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult (umbes 90%) inaktiivseteks metaboliitideks, 10% lähteühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist.

Lineaarsus

Terapeutilises annusevahemikus 5 mg ja 10 mg on amlodipiinil lineaarne farmakokineetika.

Aliskireen/amlodipiin

Pärast Rasilamlo suukaudset manustamist saabus aliskireeni maksimaalne plasmakontsentratsioon 3 tunni pärast ja amlodipiini puhul 8 tunni pärast. Rasilamlo imendumise kiirus ja ulatus on tühja kõhu puhul sarnane sellega, mida täheldatakse aliskireeni ja amlodipiini individuaalsel manustamisel. Bioekvivalentsuse uuringut kerge eine tingimustes ei ole Rasilamlo'ga läbi viidud.

Toidu mõju uuringus, kus kasutati standardset suure rasvasisaldusega toitu koos 300 mg/10 mg fikseeritud kombinatsiooniga tabletiga, näidati, et toit vähendas aliskireeni imendumise kiirust ja ulatust fikseeritud kombinatsioonist samamoodi nagu aliskireeni monoterapia korral. Nagu monoterapia puhul, ei mõjutanud toit kuidagi ka fikseeritud kombinatsioonis sisalduva amlodipiini farmakokineetikat.

Patsientide erirühmad

Aliskireen

Aliskireen on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel, mille toime ei sõltu soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Eakatel inimestel (> 65-aastased) on AUC 50% kõrgem kui noortel. Sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aliskireeni farmakokineetikat.

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C_{max} olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja aliskireeni algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Aliskireeni ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C_{max} vähem kui 1,2-kordne muutus; AUC kuni 1,6-kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

Amlodipiin

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens olema aeglustunud paralleelselt AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemisega. AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemised kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel vastasid antud uuringus osalenud patsientide vanusegrupi puhul ootustele (vt lõik 4.4).

Populatsiooni farmakokineetika uuring viidi läbi 74-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 1 kuni 17 aastat (34 patsienti olid vanuses 6 kuni 12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13 kuni 17 aastat), kes said amlodipiini annuses 1,25 kuni 20 mg üks või kaks korda päevas. Lastel vanuses 6 kuni 12 aastat ja noorukitel vanuses 13 kuni 17 aastat oli tüüpiline suukaudne kliirens (CL/F) meessoost patsientidel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning naissoost patsientidel vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Plasmakontsentratsioonis oli märgatav oli suur patsientidevaheline variaabelsus. Andmed alla 6 aasta vanuste laste kohta on limiteeritud.

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat.

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsiente ravida ettevaatusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Aliskireen

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskestast kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnunud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate plasmakontsentratsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuuringud ei näidanud ühtki kõrvaltoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

Noorloomade uuringud

8 päeva pärast sündimist viidi noortel rottidel läbi 4-nädalane korduvtoksilisuse uuring, manustades aliskireeni 30, 100 või 300 mg/kg/ööpäevas. Annustega 100 ja 300 mg/kg/ööpäevas (2,3 ja 6,8 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest mg/m² kohta, võttes aluseks 60 kg kaaluga patsiendi) täheldati kõrget akuutset suremust (tundide jooksul) ja tõsist haigestumust, mille korral ei tuvastatud surma põhjust ning ei esinenud nähte ega prodromaalsümptome. Surmava annuse 100 mg/kg/ööpäevas ja kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse taseme (*no-observed-adverse-effect-level* – NOAEL) 30 mg/kg/ööpäevas suhe oli ootamatult väike.

Teine korduvtoksilisuse uuring viidi läbi noortel rottidel 14 päeva pärast sündimist 8 nädala jooksul, manustades aliskireeni 30, 100 või 300 mg/kg/ööpäevas. Hilist suremust täheldati annusega 300 mg/kg/ööpäevas (8,5 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest mg/m² kohta, võttes aluseks 60 kg kaaluga patsiendi), mille korral ei tuvastatud surma põhjust.

Ellujäänud noortel rottidel ei täheldatud toimeid käitumisele ega reproduktsioonifunktsioonile.

Aliskireeni ekspositsioon plasmas (AUC) oli 8-päevastel rottidel ligi 4 korda suurem kui 14-päevastel rottidel, manustades 100 mg/kg/ööpäevas. Aliskireeni ekspositsioon plasmas oli 14-päevastel rottidel vahemikus 85 kuni 387 korda suurem kui 64-päevastel täiskasvanud rottidel.

Noortel rottidel vanuses 14, 21, 24, 28, 31 või 36 päeva pärast sündi viidi läbi ühekordse annuse uuring. Suremust ega olulist toksilisust ei täheldatud. Võrreldes täiskasvanud rottidega oli plasmakontsentratsioon 14-päevastel rottidel ligikaudu 100 korda suurem ja 21-päevastel 3 korda suurem.

Uurimaks seost vanuse, aliskireeni plasmakontsentratsiooni ja MDR1 ning OATP2 ekspressiooni vahel täiskasvanud rottidel, viidi läbi toimetehhanismi uuring. Tulemused näitasid, et arengust tingitud muutused aliskireeni plasmakontsentratsioonis korreleerusid tühisoole, maksa, neerude ja aju transporterite küpsuse saavutamisega ontogeneesis.

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati 8- kuni 28-päevastel rottidel 3 mg/kg aliskireeni intravenoosse manustamisega. Aliskireeni kliirens suurenes vanusest sõltuvalt. 8- või 14-päevastel rottidel oli kliirens sarnane, kuid selles vanuses oli kliirens ainult 23% 21-päevaste ja 16% 28-päevaste rottide kliirensist.

Need uuringud näitavad aliskireeni liigset plasmakontsentratsiooni (>400 korda suurem 8 päeva vanustel rottidel võrreldes täiskasvanud rottidega) ja kõrget ägedat toksilisust noortel rottidel, mida põhjustab väljaarenemata MDR1 ning viitab, et väljaarenemata MDR1-ga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Amlodipiin

Amlodipiini ohutusandmed on hästi selgitatud nii kliiniliselt kui ka mittekliiniliselt.

Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees, mutogenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnunud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimiga seotud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

Rasilamlo

Prekliinilistes ohutusuuringutes on näidatud, et rotid talusid aliskireeni ja amlodipiini kombinatsiooni hästi. Rottidel läbiviidud 2- ja 13-nädalaste suukaudse toksilisuse uuringute leiud olid kooskõlas aliskireeni ja amlodipiini eraldi kasutamise puhul täheldatutega. Ei leitud uusi toksilisi toimeid ega toksiliste toimete süvenemist, mida võiks seostada kummagi koostisainega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos
Krospovidoon
Povidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba räni

Kate

Hüpromelloos
Makrogool
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

PVC/PVDC – Alu blistrid:
18 kuud

PA/Alu/PVC – Alu blistrid:
18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti
Mitmikpakendid sisaldavad 280 tabletti (20 pakendit, millest igäühes on 14 tabletti)

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid
Üksikpakend sisaldab 30, 90 tabletti
Üheannuseline pakend (perforeeritud üheannuseline blister), mis sisaldab 56 x 1 tabletti
Üheannuselised mitmikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) sisaldab 98 x 1 tabletti
(2 pakendit, mis sisaldavad 49 x 1 tabletti)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56 tabletti
Mitmikpakendid sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) ja 280 tabletti
(20 pakendit, millest igäühes on 14 tabletti)

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/686/043-056

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. aprill 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügil ja lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP/ÜHEANNUSELISE PAKENDI KARP (perforeeritud üheannuseline blister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
90 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/001	14 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/010	14 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/002	28 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/011	28 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/003	30 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/004	56 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/012	56 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/007	56 x 1 tabletti (PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)
EU/1/11/686/005	90 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/006	98 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VAHEPEALNE KARP (ILMA BLUE BOXITA (SINISE KASTITA))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Osa hulgipakendist, mis koosneb 2-st pakendist, millest igaüks on 49 tabletti.

Osa hulgipakendist, mis koosneb 2-st pakendist, millest igaüks on 49 x 1 tabletti.

Osa hulgipakendist, mis koosneb 20-st pakendist, millest igaüks on 14 tabletti.

Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/013	98 tabletti (2 x 49 PA/Alu/PVC blistrit)
EU/1/11/686/008	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselise blistrit)
EU/1/11/686/009	280 tabletti (20 x 14, PVC/PCTFE blistrit)
EU/1/11/686/014	280 tabletti (20 x 14, PA/Alu/PVC blistrit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLINE KARP (BLUE BOXIGA (SINISE KASTIGA))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Hulgipakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.
Hulgipakend sisaldab 280 (20 pakendit, mis sisaldavad 14 tabletti) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/013	98 tabletti (2 x 49 PA/Alu/PVC blistrit)
EU/1/11/686/008	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselise blistrit)
EU/1/11/686/009	280 tabletti (20 x 14, PVC/PCTFE blistrit)
EU/1/11/686/014	280 tabletti (20 x 14, PA/Alu/PVC blistrit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/Alu/PVC)
AINULT KALENDERBLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELISED BLISTRID (PCTFE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/5 mg, tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜSIKPAKENDI KARP/ÜHEANNUSELISE PAKENDI KARP (perforeeritud üheannuseline blister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
90 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/015	14 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/024	14 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/016	28 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/025	28 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/017	30 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/018	56 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/026	56 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/021	56 x 1 tabletti (PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)
EU/1/11/686/019	90 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/020	98 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VAHEPEALNE KARP (ILMA BLUE BOXITA (SINISE KASTITA))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Osa hulgipakendist, mis koosneb 2-st pakendist, millest igaüks on 49 tabletti.
Osa hulgipakendist, mis koosneb 2-st pakendist, millest igaüks on 49 x 1 tabletti.
Osa hulgipakendist, mis koosneb 20-st pakendist, millest igaüks on 14 tabletti.
Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/027	98 tabletti (2 x 49 PA/Alu/PVC blistrit)
EU/1/11/686/022	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselise blistrit)
EU/1/11/686/023	280 tabletti (20 x 14, PVC/PCTFE blistrit)
EU/1/11/686/028	280 tabletti (20 x 14, PA/Alu/PVC blistrit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLINE KARP (BLUE BOXIGA (SINISE KASTIGA))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Hulgipakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.
Hulgipakend sisaldab 280 (20 pakendit, mis sisaldavad 14 tabletti) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/027	98 tabletti (2 x 49 PA/Alu/PVC blistrit)
EU/1/11/686/022	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselise blistrit)
EU/1/11/686/023	280 tabletti (20 x 14, PVC/PCTFE blistrit)
EU/1/11/686/028	280 tabletti (20 x 14, PA/Alu/PVC blistrit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/Alu/PVC)
AINULT KALENDERBLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELISED BLISTRID (PCTFE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 150 mg/10 mg, tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜSIKPAKENDI KARP/ÜHEANNUSELISE PAKENDI KARP (perforeeritud üheannuseline blister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
90 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/029	14 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/038	14 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/030	28 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/039	28 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/031	30 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/032	56 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/040	56 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/035	56 x 1 tabletti (PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)
EU/1/11/686/033	90 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/034	98 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VAHEPEALNE KARP (ILMA BLUE BOXITA (SINISE KASTITA))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Osa hulgipakendist, mis koosneb 2-st pakendist, millest igaüks on 49 tabletti.
Osa hulgipakendist, mis koosneb 2-st pakendist, millest igaüks on 49 x 1 tabletti.
Osa hulgipakendist, mis koosneb 20-st pakendist, millest igaüks on 14 tabletti.
Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/041	98 tabletti (2 x 49 PA/Alu/PVC blistrit)
EU/1/11/686/036	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselise blistrit)
EU/1/11/686/037	280 tabletti (20 x 14, PVC/PCTFE blistrit)
EU/1/11/686/042	280 tabletti (20 x 14, PA/Alu/PVC blistrit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLINE KARP (BLUE BOXIGA (SINISE KASTIGA))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Hulgipakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.
Hulgipakend sisaldab 280 (20 pakendit, mis sisaldavad 14 tabletti) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/041	98 tabletti (2 x 49 PA/Alu/PVC blistrit)
EU/1/11/686/036	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselise blistrit)
EU/1/11/686/037	280 tabletti (20 x 14, PVC/PCTFE blistrit)
EU/1/11/686/042	280 tabletti (20 x 14, PA/Alu/PVC blistrit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/Alu/PVC)
AINULT KALENDERBLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teispäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELISED BLISTRID (PCTFE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/5 mg, tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜSIKPAKENDI KARP/ÜHEANNUSELISE PAKENDI KARP (perforeeritud üheannuseline blister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
90 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/043	14 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/052	14 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/044	28 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/053	28 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/045	30 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/046	56 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/054	56 tabletti (PA/Alu/PVC blistrid)
EU/1/11/686/049	56 x 1 tabletti (PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)
EU/1/11/686/047	90 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/686/048	98 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VAHEPEALNE KARP (ILMA BLUE BOXITA (SINISE KASTITA))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Osa hulgipakendist, mis koosneb 2-st pakendist, millest igaüks on 49 tabletti.
Osa hulgipakendist, mis koosneb 2-st pakendist, millest igaüks on 49 x 1 tabletti.
Osa hulgipakendist, mis koosneb 20-st pakendist, millest igaüks on 14 tabletti.
Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/055	98 tabletti (2 x 49 PA/Alu/PVC blistrit)
EU/1/11/686/050	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselise blistrit)
EU/1/11/686/051	280 tabletti (20 x 14, PVC/PCTFE blistrit)
EU/1/11/686/056	280 tabletti (20 x 14, PA/Alu/PVC blistrit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLINE KARP (BLUE BOXIGA (SINISE KASTIGA))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina) ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Hulgipakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.
Hulgipakend sisaldab 280 (20 pakendit, mis sisaldavad 14 tabletti) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/686/055	98 tabletti (2 x 49 PA/Alu/PVC blistrit)
EU/1/11/686/050	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselise blistrit)
EU/1/11/686/051	280 tabletti (20 x 14, PVC/PCTFE blistrit)
EU/1/11/686/056	280 tabletti (20 x 14, PA/Alu/PVC blistrit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/Alu/PVC)
AINULT KALENDERBLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELISED BLISTRID (PCTFE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilamlo 300 mg/10 mg, tabletid
Aliskirenum/Amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rasilamlo 150 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Rasilamlo 150 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Rasilamlo 300 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Rasilamlo 300 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen/amlodipiin (*Aliskirenum/Amlodipinum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rasilamlo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rasilamlo võtmist
3. Kuidas Rasilamlo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rasilamlo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rasilamlo ja milleks seda kasutatakse

Mis on Rasilamlo?

Rasilamlo sisaldab kahte toimeainet, mida kutsutakse aliskireeniks ja amlodipiiniks. Mõlemad neist ainetest aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku (hüpertensioon).

Aliskireen on reniini inhibiitor. See vähendab angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda, mille tulemusena alaneb vererõhk.

Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks ja mis aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku. Amlodipiin laiendab ja lõõgastab veresooni langetades seega vererõhku.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresoone ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

Milleks Rasilamlo't kasutatakse

Rasilamlo't kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhku ei õnnestu piisavalt kontrolli all hoida ainult aliskireeni või amlodipiiniga.

2. Mida on vaja teada enne Rasilamlo võtmist

Ärge võtke Rasilamlo't

- kui olete aliskireeni või amlodipiini, selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või teiste dihüdropüridiini derivaatide (nagu kaltsiumikanali blokaatorid) suhtes allergiline;
- kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
 - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal;
 - pärilik angioödeem;
 - teadmata põhjusega angioödeem;
- kui te olete kolmandat kuni üheksandat kuud rase;
- kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:
 - kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit);
 - itrakonasooli (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks);
 - kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks);
- kui teil on suhkurtõbi või neerutalitluse häire ning te saate raviks vererõhu ravimit, mis kuulub ühte kahest alljärgnevast ravimrühmast:
 - angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor, näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil või
 - angiotensiin II retseptori antagonist, näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan.
- kui patsient on alla 2-aastane
- kui teil on väga madal vererõhk;
- kui teil esineb šokk, sealhulgas kardiogeenne šokk;
- kui teil esineb aordiklapi kitsenemine (aordistenoos);
- kui teil esineb südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Rasilamlo't võtke ning rääkige oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rasilamlo võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te oksendate või kui teil on kõhulahtisus või kui te kasutate diureetikumi (ravimit, mis suurendab teie poolt eritatava uriini kogust);
- kui teil on varem juba esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage Rasilamlo võtmine ja pöörduge oma arsti poole;
- kui te võtate vererõhu ravimit, mis kuulub ühte kahest alljärgnevast ravimrühmast:
 - angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor, näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil või
 - angiotensiin II retseptori antagonist, näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan.
- kui teil on suhkurtõbi (suur veresuhkruisaldus);
- kui teil on probleeme südamega;
- kui olete väikese soolasisaldusega dieedil;
- kui teie uriini eritumine on märkimisväärselt vähenenud 24 tunni vältel või enam ja/või kui teil on tõsised neeruprobleemid (nt kui te vajate dialüüsravi) või neerude verevarustuse eest vastutavate arterite kitsenemine või blokeerumine;
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas Rasilamlo on teile sobiv ravim ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teil on maksaprobleemid (maksafunktsiooni kahjustus).
- kui teil on neeruarteri stenoos (veresoonte ahenemine ühes või mõlemas neerus).
- kui teil on raske kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaigus, mille korral süda ei jõua kehasse piisavalt verd pumbata).

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge võtke Rasilamlo’t”.

Lapsed ja noorukid

Rasilamlo on kasutamiseks täiskasvanutel.

Rasilamlo’t ei tohi kasutada lastel alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni. Seda ei tohiks kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat ning ei soovitata kasutada lastel ja 6- kuni 18-aastastel noorukitel.

Eakad

Enamikel üle 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole aliskireeni 300 mg annusega saadud paremat toimet vererõhu vähendamisel kui 150 mg annusega.

Muud ravimid ja Rasilamlo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teavitage oma arsti, kui te kasutate järgnevaid ravimeid:

- angiotensiin II retseptori antagonistid või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Rasilamlo’t“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).
- ravimid, mida kasutatakse vererõhu alandamiseks, diureetikumid (ravimid, mis suurendavad teie poolt eritatava uriini kogust), eelkõige kaaliumi säästvad ravimid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad või hepariin;
- ketokonasool – ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- verapamiil on ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu langetamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või stenokardia raviks;
- klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, mis on infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid;
- amiodaroon, ravim, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks;
- atorvastatiin – ravim, mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks;
- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks;
- antileptikumid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon);
- rifampitsiin – infektsioonide ärahoidmiseks või raviks kasutatav ravim;
- naistepuna (*hypericum perforatum*) – meeoleolu parandamiseks kasutatav taimne ravim;
- teatud tüüpi valuvaigistid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA) (eelkõige kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel);
- diltiaseem – südameprobleemide raviks kasutatav ravim;
- ritonaviir – ravim, mida kasutatakse viirusinfektsioonide raviks.

Teie arst peab võib-olla muutma teie kasutatava ravimi annust ja/või võtma kasutusele teised ettevaatusabinõud, kui te võtate mõnda järgnevatest ravimitest:

- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks, samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks;
- mõned infektsioonide raviks kasutatavad ravimid, nagu ketokonasool.

Rasilamlo koos toidu ja joogiga

Peaksite vältima selle ravim võtmist koos puuviljamahla ja/või taimeekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimeteed).

Rasedus

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase (vt lõik „Ärge võtke Rasilamlo’t“). Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, lõpetage otsekohe selle võtmine ja rääkige oma arstiga. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Tavaliselt soovib arst teil lõpetada Rasilamlo kasutamine enne rasestumist ja soovib teil kasutada Rasilamlo asemel mõnda muud ravimit. Rasilamlo’t ei soovitata kasutada raseduse alguses ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

Imetamine

Õelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Rasilamlo soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi üks toimeainetest, amlodipiin, võib teil tekitada pearinglust ja uimasust. Kui teil need sümptomid tekivad, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid.

3. Kuidas Rasilamlo’t võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud ja ärge ületage soovitud annust. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasilamlo tavaline annus on üks tablett ööpäevas.

Märgatav vererõhku alandav toime avaldub ühe nädala jooksul ning maksimaalset toimet täheldatakse üldjuhul 4 nädala jooksul. Kui teie vererõhku 4...6 nädala jooksul kontrolli alla saada ei õnnestu, võib arst teie annust korrigeerida.

Manustamisviis

Neelake terve tablett koos vähesese veega. Te peate seda ravimit võtma koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Peate vältima selle ravim võtmist puuviljamahla ja/või taimeekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimeteed). Ravi jooksul võib arst muuta teie annust vastavalt vererõhu muutustele.

Kui te võtate Rasilamlo’t rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Rasilamlo tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Rasilamlo’t võtta

Kui te unustate ravimiannuse võtmata, võtke see niipea, kui meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui teile tuleb alles järgmine päev unustatud annus meelde, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korruga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, isegi kui te ennast hästi tunnete, kui just teie arst teisiti ei juhenda.

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravi alustamisel Rasilamlo'ga võib tekkida minestamine ja/või uimasus, mis on seotud madala vererõhuga. Selliste juhtumite korral pöörduge **kohe** arsti poole.

Väljastada ei saa iga üksiku toimeaine puhul esinevaid kõrvaltoimeid, nagu iga teise kahe toimeainega ravimi korral. Eelnevalt loetletud kõrvaltoimetest on teatatud kas ühe või mõlema Rasilamlo toimeaine (aliskireen ja amlodipiin) korral ning allpool loetletud kõrvaltoimed võivad esineda Rasilamlo'ga.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised:

Mõnedel patsientidel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid. **Kui tekib mõni järgnevatest, rääkige kohe oma arstiga:**

- Tõsised nahareaktsioonid (toksiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik) (*aeg-ajalt: võib esineda kuni ühel inimesel 100-st*).
- Rasked allergilised reaktsioonid koos selliste sümptomitega nagu lööve, sügelus, näo-, huulte või keeleturse, hingamisraskus, pearinglus (*harv võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st*).
- Iiveldus, söögiisu kadumine, uriini värvumine tumedaks või naha ja silmade muutumine kollakaks (võivad viidata maksahäiretele) (*sagedus teadmata*).

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- madal vererõhk
- käte, pahluupiirkondade või jalalabade tursed (perifeerne turse)
- kõhulahtisus
- liigesevalu (artralgia)
- kõrge kaaliumisisaldus veres
- pearinglus
- unisus
- peavalu
- kuumahood
- kõhuvalu
- iiveldus
- väsimus
- palpitatsioonid (südamepekslemine)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angioödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid)
- neeruhäired sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus)
- tõsised nahareaktsioonid (toksiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik)
- köha
- sügelus
- lööve (sealhulgas sügelev lööve ja nõgestõbi)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus
- unetus
- meeleolu muutused (sh ärevus)
- depressioon
- värisemine
- maitsetundlikkuse häired

- äkiline, ajutine teadvuse kaotus
- vähenenud nahatundlikkus
- surisemistunne või tuimus
- nägemishäired (sh diploopia)
- helin kõrvus
- õhupuudus
- nina tilkumine
- oksendamine
- ebamugavustunne kõhus pärast söömist
- muutused sooletegevuses (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
- suukuivus
- juustekaotus
- lillakad laigud nahal
- naha värvuse muutus
- liighigistamine
- generaliseerunud lööve
- lihasvalu
- lihaskrambid
- seljavalu
- urineerimishäired
- öine urineerimine
- sage urineerimine
- impotentsus
- rinnanäärmete suurenemine meestel
- rinnakuvalu
- nõrkus
- valu
- ebamugavustunne
- kehakaalu suurenemine
- kehakaalu vähenemine.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- tõsised allergilised reaktsioonid (anafülaktiline reaktsioon)
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus) ja angioödeem (sümptomid, mis hõlmavad hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus)
- kreatiniini sisalduse tõus veres
- nahapunetus (erüteem)
- segasusseisund.

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- väike valgete vereliblede ja vereliistakute arv
- kõrge veresuhkru tase
- lihaskanguse suurenemine ja võimetus lihaseid sirutada
- tuimuse tunne või surin koos kõrvetuse tundega sõrmedes ja varvastes
- südameinfarkt
- ebaregulaarne südame löögisagedus
- veresoonte põletik
- tugev ülakõhuvalu
- mao limaskesta põletik
- veritsevad, hellad või suurenenud igemed
- maksapõletik
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis
- nahareaktsioonid koos naha punetuse ja koorumisega, villide tekkimine huultele, silmade piirkonda või suuõõnde
- naha kuivus, lööve, nahasügelus
- nahalööve ketendamise või koorumisega
- lööve; punane nahk, villid huultel, silmadel või suus, naha koorumine, palavik
- turse peamiselt näo ja kurgu piirkonnas
- naha suurenenud tundlikkus päikese suhtes.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal):

- peeringlus pöörlemistundega
- madal naatriumisaldus veres.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile. Te peate võib-olla Rasilamlo võtmise lõpetama.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rasilamlo't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rasilamlo sisaldab

- Üks Rasilamlo 150 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 5 mg amlodipiini (besülaadina). Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, povidoon, magneesiumstearaat, koloidne veevaba räni, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).
- Üks Rasilamlo 150 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 10 mg amlodipiini (besülaadina). Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, povidoon, magneesiumstearaat, koloidne veevaba räni, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, talk ja kollane raudoksiid (E172).
- Üks Rasilamlo 300 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 5 mg amlodipiini (besülaadina). Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, povidoon, magneesiumstearaat, koloidne veevaba räni, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, talk ja kollane raudoksiid (E172).
- Üks Rasilamlo 300 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 10 mg amlodipiini (besülaadina). Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, povidoon, magneesiumstearaat, koloidne veevaba räni, hüpromelloos, makrogool, talk ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Rasilamlo välja näeb ja pakendi sisu

Rasilamlo 150 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helekollased, kumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele poolele on pressitud „T2” ja teisele „NVR”.

Rasilamlo 150 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, kumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele poolele on pressitud „T7” ja teisele „NVR”.

Rasilamlo 300 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumekollased, kumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele poolele on pressitud „T11” ja teisele „NVR”.

Rasilamlo 300 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikaskollased, kumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele poolele on pressitud „T12” ja teisele „NVR”.

Rasilamlo on müügil pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56 või 98 tabletti (kalenderblistrites) 30 või 90 tabletti (tavalistes blisterpakendites) ja 56x1 tabletti (perforeeritud üheannuselistes blisterpakendites).

See on saadaval ka mitmikpakendites, mis sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) ja 280 (20 pakendit, mis sisaldavad 14 tabletti) kalenderblistrites ja 98x1 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49x1 tabletti) perforeeritud üheannuselistes blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE SOOVITUSE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) hindamisaruannet aliskireeni / aliskireeni, amlodipiini / aliskireeni, hüdroklorotiasiidi perioodilise ohutusaruande kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Turuletulekujärgsel andmete kogumisel tõstusid probleemina mitmed tõsised ja mittetõsised kõrvaltoimete juhtud, mis puudutasid „hüponatreemiat“ ning selle tulemusel esitas müügiloa hoidja kumulatiivse ülevaate. Ülevaade hõlmas 187 juhtu, millest 57 olid piisaval määral dokumenteeritud, nendest 8-l juhul ei saanud välistada põhjuslikku seost ravimiga. 3 täiendava juhu puhul, mil hüponatreemia oli seotud neuroloogiliste sümptomitega nagu ajuturse või raske segasusseisund ja ajuturse, ei saa samuti põhjuslikku seost välistada.

Müügiloa hoidja esitas 1407 „düsnoe“ juhu analüüsi, nendest 13 juhtu taandusid ravi katkestamisel ning kolmel juhul tekkis kõrvaltoime uuesti ravi taasalustamisel. PRACi hinnangul oli selline kõrvaltoime kadumine ja taastekkimine oluline teave põhjusliku seose kohta ning see on lisakinnituseks antud ohusignaale.

Seega, võttes arvesse olemasolevaid andmeid aliskireeni / aliskireeni, amlodipiini / aliskireeni, hüdroklorotiasiidi kohta, peab PRAC vajalikuks ravimiteabe ja müügiloa tingimuste muutmist. Inimravimite komitee nõustub PRACi poolt tehtud teaduslike järeldustega.

Müügiloa tingimuste muutmise soovitusel alused

Põhinedes aliskireeni / aliskireeni, amlodipiini / aliskireeni, hüdroklorotiasiidi kohta tehtud teaduslikele järeldustele, on inimravimite komitee arvamusel, et aliskireeni / aliskireeni, amlodipiini / aliskireeni, hüdroklorotiasiidi sisaldava ravimpreparaadi kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa tingimusi.