

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 5 mg amlodipiinia (besylaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleankeltainen, kupera, soikea ja viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”T2” ja toisella puolella ”NVR”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rasilamlo on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan aliskireenilla tai amlodipiinilla yksinään käytettynä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi Rasilamlo-tabletti kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava vaikutus ilmenee viikon kuluessa ja on lähes maksimaalinen noin neljän viikon kuluttua. Jos verenpainetta ei ole saatu hallintaan 4 - 6 hoitoviikon jälkeen, annosta voidaan suurentaa maksimiannokseen, 300 mg aliskireenia/10 mg amlodipiinia, saakka. Annos on määritettävä yksilöllisesti, ja sitä on säädettävä potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Rasilamloa voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa poikkeuksena yhteiskäyttö angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjien (ACE:n estäjien) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) kanssa potilailla, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Annostus potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan aliskireeni- tai amlodipiinimonoterapialla.

Rasilamlo 150 mg/5 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan yksinomaan 150 mg:lla aliskireeniä tai 5 mg:lla amlodipiinia.

Potilaalle, joka saa annosta rajoittavia haittavaikutuksia jommastakummasta tämän yhdistelmävalmisteen komponenteista yksinään, voidaan saman verenpaineen alenemisen saavuttamiseksi vaihtaa Rasilamlo-valmiste, jossa on vähemmän haittavaikutuksia aiheuttavaa komponenttia.

Yksilöllinen annostitus kummallakin komponentilla voi olla suositeltavaa, ennen kuin siirrytään kiinteään yhdistelmävalmisteseen. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteseen voidaan harkita silloin, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista ja edellä mainittuja annostusohjeita noudatetaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² ja 59-30 ml/min/1,73 m², ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Rasilamloa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa; näin ollen varovaisuutta on noudatettava annettaessa Rasilamloa maksan vajaatoimintapotilaille.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Kokemusta Rasilamlon käytöstä erityisesti ≥ 75 -vuotiaille potilaille on vain rajoitetusti, joten tällaisia potilaita hoidettaessa on syytä erityiseen varovaisuuteen. Suositeltu aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Rasilamlon turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Rasilamlon käyttö on vasta-aiheista alle 2-vuotiaille, eikä sitä tule käyttää 2-5 vuoden ikäisten lasten hoidossa aliskireenin ylialtistuksesta johtuvien turvallisuuteen liittyvien huolenaineiden takia (ks. kohdat 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3).

Antotapa

Suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera. Rasilamlo tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) yhtäaikaista nauttimista tulee välttää (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, tai muille dihydropyridiini johdannaisille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
- Rasilamlo-valmisteen käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjän tai ATR-salpaajan kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Vaikea hypotensio.
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.
- Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkäkestoista ripulia, on Rasilamlo-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen kardiovaskulaarinen sairaus.

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Hypotensiota, synkopeetä, aivohalvauksia, hyperkalemiaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) on raportoitu näille alttiilla yksilöillä, erityisesti jos tähän järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä aliskireeniä ja ACE:n estäjää tai ATR-salpaajaa samanaikaisesti ei sen vuoksi myöskään suositella. Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

Sydämen vajaatoiminta

Kalsiumkanavan salpaajia (amlodipiini mukaan lukien) tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien tai –kuolleisuuden riskiä.

Tietoja kardiovaskulaarikuolleisuudesta ja –sairastuvuudesta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintapotilailla ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Aliskireenia tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät furosemidia tai torasemidia (ks. kohta 4.5).

Oireisen hypotension riski

Rasilamlo-hoidon aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä oireista hypotensiota seuraavissa tapauksissa:

- Potilailla, joilla on ilmeinen nestevaje tai potilailla, joilla on natriumvaje (esim. potilaat, jotka käyttävät diureetteja suurella annoksella) tai
- Aliskireenin samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien aineiden kanssa.

Neste- tai natriumvaje on hoidettava ennen Rasilamlo-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa. Lyhytaikaisissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Rasilamlo-hoitoa saaneilla, komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla hypotension ilmaantuvuus oli alhainen (0,2 %).

Munuaisten vajaatoiminta

Aliskireenia ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa verenpainetauti sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniiniarvot naisilla $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ ja miehillä $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ ja/tai arvioitu GFR on alle $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jotka ovat aiemmin saaneet dialyysihoitoa, sairastavat nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista verenpainetauti. Rasilamloa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Rasilamloa, kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Varovaisuutta on noudatettava, kun Rasilamloa annetaan maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisvaltimon ahtauma

Rasilamlo-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Erytinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyysoireille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödemaa ilmenee, Rasilamlo-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisiin reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänielimen ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Pediatriset potilaat

Aliskireeni on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja tästä syystä aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla P-gp lääkekuljettajajärjestelmä on kehittymätön. Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää (ks. kohdat 5.2 ja 5.3). Tästä syystä Rasilamlon käyttö on vasta-aiheista alle 2-vuotiaille lapsille, eikä sitä tule käyttää 2-5 vuoden ikäisten lasten hoidossa.

Rajallista turvallisuustietoa on saatavilla farmakokineettisestä tutkimuksesta, jossa tutkittiin aliskireenihoitoa 39:llä verenvainetautiin sairastavalla 6-17-vuotiaalla lapsella (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot Rasilamlon interaktioista

Rasilamlon ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, joten tässä kappaleessa esitetään ne yhteisvaikutukset, joiden tiedetään esiintyvän Rasilamlon sisältämien yksittäisten lääkeaineiden ja muiden lääkevalmisteiden välillä.

Aliskireenin ja amlodipiinin samanaikainen anto ei terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä aiheuta merkittäviä muutoksia kummankaan lääkeaineen vakaan tilan farmakokineettisessä altistuksessa (AUC) tai huippupitoisuudessa (C_{max}).

Tiedot aliskireenin interaktioista

Vasta-aiheet yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

- *Voimakkaat P-gp estäjät*

Kerta-annoksella tehdystä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurentaa aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta noin 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

- *Hedelmämehu ja kasviuutteita sisältävät juomat*

Hedelmämehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja C_{max} :in pienenemiseen. Greippimehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Appelsiini- tai omenamehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä edellä mainitussa järjestyksessä 62 % tai 63 % annoksella 150 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että hedelmämehun ainesosat estävät ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, hedelmämehua ei tule nauttia samanaikaisesti Rasilamlon kanssa. Kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) vaikutusta aliskireenin imeytymiseen ei ole tutkittu. Orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä mahdollisesti estäviä yhdisteitä esiintyy kuitenkin laajalti hedelmissä, vihanneksissa ja muissa kasviuutteissa. Tästä syystä kasviuutteita sisältäviä juomia, mukaan lukien yrttiteet, ei tule käyttää yhtäaikaisesti Rasilamlon kanssa.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoisesto aliskireenillä, ATR-salpaajilla tai ACE:n estäjillä

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, aivohalvausten, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta

- *P-gp -yhteisvaikutukset*

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä (ks. kohta 5.2). Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, pienensi yhdessä kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin biologista hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenillä, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosis- /plasma - pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosis- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp -kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

- *Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät*

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeutiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

- *Seeruminen kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet*

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta.

- *Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)*

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

- *Furosemidi ja torasemidi*

Yhtäaikaisesti suun kautta otettuna aliskireeni ja furosemidi eivät vaikuttaneet aliskireenin farmakokinetiikkaan, mutta altistuminen furosemidille väheni 20-30 % (aliskireenin vaikutusta i.m. tai i.v. annosteltuun furosemidiin ei ole tutkittu). Toistuva-annoksisen furosemidin (60 mg/vrk) ja aliskireenin (300 mg/vrk) yhtäaikaisen käytön seurauksena natriumin erittyminen virtsaan väheni 31 % ja virtsan tilavuus pieneni 24 % neljän ensimmäisen tunnin aikana pelkkään furosemidin käyttöön verrattuna. Furosemidilla ja aliskireenilla (300 mg) yhtäaikaisesti hoidettujen potilaiden keskipaino (84,6 kg) oli suurempi kuin ainoastaan furosemidia saaneiden potilaiden paino (83,4 kg). Aliskireenin 150 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä furosemidin farmakokinetiikassa ja tehossa havaittiin vähäisempiä muutoksia.

Saataavilla oleva kliininen tieto ei osoittanut torasemidia käytettävän suuremmalla annoksella yhteiskäytössä aliskireenin kanssa. Torasemidin tiedetään erittyvän munuaisten kautta orgaanisia anioneja kuljettavien proteiinien (OAT) välityksellä. Aliskireeni erittyy hyvin vähän munuaisten kautta ja vain 0,6 % aliskireeniannoksesta päätyy virtsaan oraalisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2). Aliskireenin on kuitenkin todettu olevan orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1A2 (OATP1A2) substraatti (katso yhteisvaikutus orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjien kanssa), joten on mahdollista, että aliskireeni vähentää torasemidin plasmapitoisuutta estämällä sen imeytymistä.

Aliskireenia ja suun kautta otettavaa furosemidia tai torasemidia käyttävillä potilailla furosemidi-, torasemidi- tai aliskireenihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan furosemidi- ja torasemidihoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää solunulkoisen nestetilavuuden muutokset ja mahdollinen liiallinen tilavuuskuormitus (ks. kohta 4.4).

- *Varfariini*

Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

- *Ruoka-aineinteraktiot*

Aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä olennaisesti (ks. kohta 4.2). Käytettävissä oleva kliininen tieto ei viittaa erityyppisten ruokien ja/tai juomien voimistavan tätä vaikutusta, mutta mahdollista aliskireenin hyötyosuutta laskevaa vaikutusta ei voida sulkea pois, koska sitä ei ole tutkittu. Hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien, mukaan lukien yrttiteet, yhtäaikaista nauttimista aliskireenin kanssa tulee välttää.

Yhdistelmät, joihin ei liity yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

- Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (↓ 28 %), amlodipiinin (↑ 29 %) tai simetidiinin (↑ 19 %) kanssa johti aliskireenin plasman huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna aliskireenin plasman vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenivat 50 %. Aliskireenin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen aliskireenia sisältävien tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.

- Aliskireeni voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.

- *CYP450 -yhteisvaikutukset*

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).

- *P-gp:n substraattit tai heikot estäjät*

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen aliskireenin hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (mäkikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta.

- *Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät*

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Hedelmämehu).

Tiedot amlodipiinin interaktioista

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

- *CYP3A4 -estäjät*

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

- *CYP3A4-indusoijat*

CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkiuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

- *Greippimehu*

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

- *Dantroleeni (infuusio)*

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

Amlodipiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

- Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden antihypertensiivisten lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

- Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Ei yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä tutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehille ja naisille

Rasilamloa määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille mahdollisista raskaudenaikaisista riskeistä. Siirtyminen sopivaan vaihtoehtoiseen verenpainelääkitykseen tulee tehdä ennen suunniteltua raskautta, sillä raskautta suunnittelevien naisten ei pidä käyttää Rasilamloa.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään aliskireeniä ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ja lääke on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Amlodipiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu ihmisellä. Lisääntymistutkimukset rotilla eivät antaneet viitteitä toksisuudesta lukuun ottamatta viivästyneitä ja pidentyneitä synnytyksiä 50 kertaa ihmiselle suositeltua maksimiannosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Raskauden aikainen käyttö on suositeltavaa ainoastaan kun ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja kun sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Rasilamloa ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Rasilamlo on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Jos raskaus todetaan meneillään olevan hoidon aikana, Rasilamoln käyttö tulee lopetettua mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aliskireeni ja/tai amlodipiini ihmisen rintamaitoon. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Koska tiedot aliskireenin ja amlodipiinin erittymisestä ihmisten ja eläinten rintamaitoon ovat puutteelliset/rajalliset, mahdollista riskiä vastasyntyneelle/imeväisikäiselle lapselle ei voida sulkea pois. Näin ollen imettävien äitien ei ole suositeltavaa käyttää Rasilamloa.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Rasilamlo-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rasilamoln käyttöön liittyvät kliiniset tiedot hedelmällisyydestä puuttuvat.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Rottien hedelmällisyydessä ei todettu muutoksia aliskireeniannoksin aina 250 mg/kg/vrk saakka (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on pidettävä mielessä, että Rasilamlo-valmisteen käytön aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

Amlodipiinillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiiniä käyttävät potilaat kärsivät huimauksesta, päänsärystä, väsymyksestä tai pahoinvoinnista, reaktiokyky voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla esitetty Rasilamlon turvallisuusprofiili perustuu Rasilamlolla suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin sekä yksittäisten komponenttien, aliskireenin ja amlodipiinin, tunnettuihin turvallisuusprofiileihin. Turvallisuustiedot Rasilamlon käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ovat rajalliset.

Rasilamlon yleisimmät haittavaikutukset ovat hypotensio ja perifeerinen ödeema. Rasilamlo-yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla ja amlodipiinilla) raportoituja, ja haittavaikutusten yhteenvetotaulukossa lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä Rasilamlon käytön yhteydessä.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti, ja ne esitetään siten, että yleisin haittavaikutus mainitaan ensin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Alla olevassa taulukossa esitetään Rasilamlo-yhdistelmävalmisteella sekä jommallakummalla tai molemmilla sen sisältämillä vaikuttavilla aineilla yksinään havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset, jotka on havaittu useammalla kuin yhdellä yhdistelmävalmisteen vaikuttavalla aineella, esitetään taulukossa korkeimman yleisyysluokan mukaan.

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinaiset	Leukopenia ^{am} , trombositopenia ^{am}
Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset	Anafylaktiset reaktiot ^a , yliherkkyysoireet ^a
Hyvin harvinaiset	Allergiset reaktiot ^{am}
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin harvinaiset	Hyperglykemia ^{am}
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinaiset	Unettomuus ^{am} , mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus) ^{am} , masennus ^{am}
Harvinaiset	Sekavuus ^{am}
Hermosto	
Yleiset	Uneliaisuus ^{am} , päänsärky (erityisesti hoidon alussa) ^{am}
Melko harvinaiset	Vapina ^{am} , makuhäiriöt ^{am} , pyörtyminen ^{am} , tunnettomuus ^{am} , parestesia ^{am}
Hyvin harvinaiset	Hypertonia ^{am} , perifeerinen neuropatia ^{am}
Silmät	
Melko harvinaiset	Näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen) ^{am}

Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Tinnitus ^{am}
Tunteeton	Kiertohuimaus ^a
Sydän	
Yleiset	Heitehuimaus ^{a,am} , sydämentykytys ^{a,am} , perifeerinen ödeema ^{c,a,am*}
Hyvin harvinaiset	Sydäninfarkti ^{am} , rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä) ^{am}
Verisuonisto	
Yleiset	Punastuminen ^{am} , hypotensio ^{c,a,am}
Hyvin harvinaiset	Vaskuliitti ^{am}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset	Hengenahdistus ^{a, am} , nuha ^{am} , yskä ^{a,am}
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset	Ripuli ^a , vatsakivut ^{am} , pahoinvointi ^{a,am}
Melko harvinaiset	Oksentelu ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , muutokset suolen toiminnassa (mukaan lukien ripuli ja ummetus) ^{am} , suun kuivuminen ^{am}
Hyvin harvinaiset	Pankreatiitti ^{am} , gastriitti ^{am} , ienhyperplasia ^{am}
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinaiset	Hepatiitti ^{a,am} , keltaisuus ^{a,am} , maksaentsyymiarvojen suureneminen (yleensä yhteydessä kolestaasiin) ^{am}
Yleisyys tuntematon	Maksan toimintahäiriö ^{a,**} , maksan vajaatoiminta ^{a,***}
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^a , toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ^a , suun limakalvon reaktiot ^a , ihottuma ^{a,am} , kutina ^{a,am} , urtikaria ^{a,am} , kaljuuntuminen ^{am} , purppura ^{am} , ihon vaaleneminen ^{am} , liikkahikoilu ^{am} , eksanteema ^{am}
Harvinaiset	Angioödeema ^a , eryteema ^a
Hyvin harvinaiset	<i>Erythema multiforme</i> ^{am} , hilseilevä dermatiitti ^{am} , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^{am} , Quincken ödeema ^{am} , valoherkkyys ^{am}
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu ^{a,am} , nilkkojen turvotus ^{am}
Melko harvinaiset	Lihaskivut ^{am} , lihaskouristukset ^{am} , selkäkipu ^{am}
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ^a , munuaisten toiminnan heikkeneminen ^a , virtsaamishäiriöt ^{am} , nokturia ^{am} , tiheävirtsaisuus ^{am}
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Impotenssi ^{am} , gynekomastia ^{am}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Uupumus ^{am}
Melko harvinaiset	Rintakipu ^{am} , voimattomuus ^{am} , kipu ^{am} , huonovointisuus ^{am}

Tutkimukset	
Yleiset	Hyperkalemia ^a
Melko harvinaiset	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu ^a , painon nousu ^{am} , painon lasku ^{am}
Harvinaiset	Hemoglobiinin lasku ^a , hematokriitin lasku ^a , veren kreatiniinipitoisuuden nousu ^a
Yleisyys tuntematon	Hyponatremia ^a

^c Rasilamlon käytön yhteydessä havaittu haittavaikutus

^a Aliskireenimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus

^{am} Amlodipiinimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus

* Perifeerinen ödeema on tunnettu, annoksesta riippuvainen amlodipiinin haittavaikutus, ja sitä on raportoitu myös aliskireenin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa Rasilamlolla yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli perifeerinen ödeema, jota ilmeni joko vähemmän tai yhtä paljon kuin vastaavilla amlodipiiniansoksilla, mutta enemmän kuin aliskireenilla.
 ** Yksittäisiä tapauksia maksan toimintahäiriöistä, joissa kliinisiä oireita ja laboratoriolöydöksiä merkittävästä maksan vajaatoiminnasta.
 *** Mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoimintatapaus, joka raportoitiin markkinoille tulon jälkeen ja jossa syysuhdetta aliskireeniin ei voida sulkea pois.

Yksittäisiä lääkkeitä koskevat lisätiedot

Jommallakummalla yksittäisellä lääkkeineellä aikaisemmin raportoituja haittavaikutuksia voi ilmetä Rasilamlon käytön yhteydessä, vaikkei niitä olisikaan kliinisissä tutkimuksissa todettu.

Aliskireeni

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaukset:

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana ja ilmaantuvuus oli verrattavissa lumelääkkeeseen ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotus) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aliskireeniin liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriokokeiden tulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetautia sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aliskireeni ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenivät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoitoa tutkittiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:llä 6-17-vuotiaalla hypertensiota sairastavalla lapsella. Tutkimuksesta saadun rajallisen turvallisuustiedon perusteella haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vakavuuden odotetaan olevan vastaava kuin aikuisilla, joilla on korkea verenpaine. Kuten myös muilla RAA-järjestelmän estäjillä, päänsärky on yleinen haittavaikutus lapsilla, joita hoidetaan aliskireenillä.

Amlodipiini

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Rasilamlon yliannoksesta ei ole kokemusta. Rasilamlon yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireeni ja amlodipiini alentavat verenpainetta.

Aliskireeniyliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Amlodipiinin osalta, käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että runsas yliannostus saattaa johtaa laajamittaiseen perifeeriseen vasodilataatioon ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinilla on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

Hoito

Jos potilaalla Rasilamlo-yliannostuksen yhteydessä ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii kardiovaskulaarijärjestelmän tukemista (sydämen ja keuhkojen toiminnan seuranta, raajojen kohoasento sekä kiertävän nestevolyymien ja virtsan määrän tarkkailu).

Vasokonstriktorista voi olla apua verisuonten tonuksen ja verenpaineen palauttamisessa, ellei tämän käytölle ole vasta-aihetta. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi olla hyödyllinen kumotessaan kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksia.

Vatsahuuhtelu voi olla hyödyksi joissakin tapauksissa. On osoitettu, että aktiivihiilen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiinin sitoutuessa runsaasti proteiineihin, dialyysihoidon ei odoteta olevan hyödyksi.

Hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoito ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; reniinestäjät, ATC-koodi: C09XA53

Rasilamlossa on kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista hypertensiota: aliskireeni, joka kuuluu suoriin reniinestäjiin, sekä amlodipiini, joka kuuluu kalsiumkanavan salpaajiin.

Rasilamlo

Aliskireenin ja amlodipiinin yhdistelmähoidon käyttö perustuu näiden kahden lääkeaineiden erilaisiin, mutta toisiaan täydentäviin verenpainetta alentaviin vaikutuksiin. Kalsiumkanavan salpaajat vaikuttavat estämällä kalsiumin sisäänvirtauksen verisuonten seinämien sileän lihaskudoksen soluihin, jolloin sileän lihaksen supistuminen ja vasokonstriktio estyy. Reniinestäjät vaimentavat reniinin entsyymäattista aktiivisuutta ja siten estävät angiotensiini II:n, eli reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) toiminnan kannalta olennaisimman molekyylin, muodostumista. Angiotensiini II aiheuttaa vasokonstriktiota sekä natriumin ja veden reabsorptiota. Näin ollen amlodipiinilla on suora vasokonstriktiota estävä ja veren virtausvastusta alentava vaikutus, kun taas aliskireeni voi myös estää vasokonstriktiota angiotensiini II:en muodostumista säätelevän vaikutuksensa kautta, mutta lisäksi se muuttaa neste- ja natriumtasapainoa siten, että normotensioon päästään helpommin. Aliskireenin ja amlodipiinin yhdistetyt vaikutukset näihin kahteen keskeiseen verenpainetta säätelevään tekijään (vasokonstriktio ja RAA-järjestelmävälitteiset hypertensiiviset vaikutukset) johtavat tehokkaampaan verenpainetta alentavaan vaikutukseen kuin mitä monoterapialla saavutetaan.

Rasilamloa on tutkittu useissa aktiivi- ja lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä pitkäaikaistutkimuksissa, joihin on osallistunut yhteensä 5 570 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta (diastolinen verenpaine välillä 90 mmHg ja 109 mmHg).

Kerran päivässä annosteltuna Rasilamlo laskee annosriippuvaisesti ja kliinisesti merkitsevästi sekä systolista että diastolista verenpainetta hypertensiivisillä potilailla, joilla verenpainetta ei saatu hallintaan käyttämällä erikseen yhdistelmän yksittäisiä lääkeaineita.

Annettaessa Rasilamloa potilaille, joiden verenpainetta ei saatu riittävästi hallintaan aliskireenillä tai amlodipiinillä, Rasilamlo saa aikaan suuremman verenpaineen laskun yhden hoitoviikon jälkeen kuin yksittäiset lääkeaineet ja lähes maksimaalinen vaikutus saavutetaan neljän hoitoviikon jälkeen.

Tutkimuksessa, johon osallistui 820 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 300 mg:lla aliskireenia, alensi aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio 300 mg/10 mg keskimääräistä systolista/diastolista verenpainetta 18,0/13,1 mmHg eli tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin aliskireeni 300 mg monoterapia. Kombinaatiohoito annoksella 300 mg/5 mg aikaansai myös tilastollisesti merkitsevästi suuremman verenpaineen laskun kuin aliskireeni 300 mg monoterapia. 584 potilaan alaryhmässä aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio laski systolista/diastolista keskimääräistä verenpainetta vielä 7,9/4,8 mmHg annoksella 300/5 mg ja 11,7/7,7 mmHg annoksella 300/10 mg verrattuna 300 mg aliskireeni-annokseen (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia, eli joilla systolisen verenpaineen ero ei ollut ≥ 10 mmHg seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Tutkimuksessa, johon osallistui 847 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 10 mg:lla amlodipiinia, alensi aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio 150 mg/10 mg keskimääräistä systolista/diastolista verenpainetta 11,0/9,0 mmHg ja kombinaatio 300 mg/10 mg 14,4/11,0 mmHg eli tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin amlodipiini 10 mg monoterapia. 549 potilaan alaryhmässä aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio laski systolista/diastolista keskimääräistä verenpainetta vielä 4,0/2,2 mmHg annoksella 150/10 mg ja 7,6/4,7 mmHg annoksella 300/10 mg verrattuna 10 mg amlodipiini-annokseen (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia, eli joilla systolisen verenpaineen ero ei ollut ≥ 10 mmHg seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Tutkimuksessa, johon osallistui 545 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 5 mg:lla amlodipiinia, alensi 150 mg aliskireeni/5 mg amlodipiini –kombinaatio enemmän verenpainetta kuin 5 mg amlodipiini yksinään.

Kahdeksan viikkoa kestäneessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, multifaktoriaalisessa tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 1 688 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta, Rasilamlo laski annoksilla 150 mg/5 mg ja 300 mg/10 mg verenpainetta annosriippuvaisesti ja kliinisesti merkittävästi. Systolinen/diastolinen verenpaine laski 20,6/14,0 mmHg ja 23,9/16,5 mmHg verrattuna 15,4/10,2 mmHg laskuun 300 mg aliskireenillä, 21,0/13,8 mmHg 10 mg amlodipiinilla ja 6,8/5,4 mmHg lumelääkkeellä. Potilaiden keskimääräinen lähtötason verenpaine oli 157,3/99,7 mmHg. Nämä tulokset olivat kaikilla annoksilla tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen ja aliskireeniin. Kombinaatiolääkityksillä aikaansaatua verenpaineen lasku säilyi koko 24 tunnin annosteluväliajan. Alaryhmässä, joka koostui 1069 potilaasta, Rasilamlo sai aikaan verenpaineen laskun (systolinen/diastolinen) välillä 20,6/13,6 mmHg ja 24,2/17,3 mmHg (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia eli systolinen verenpaine ≥ 10 mmHg joko seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Rasilamlon turvallisuutta on arvioitu yhden vuoden kestäneissä tutkimuksissa.

Rasilamlon vaikutuksia kokonais- ja kardiovaskulaarikuolleisuuteen ja kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ja kohde-elinvaurioihin ei toistaiseksi tunneta.

Rasilamloa on annettu yli 2 800 potilaalle loppuunvietyjen kliinisten tutkimusten yhteydessä, mukaan lukien 372 potilasta, jotka ovat saaneet Rasilamloa yhden vuoden tai pidempään. Haittatapahtumien kokonaisuıntıvyvyys Rasilamlolla annoksiin 300 mg/10 mg saakka on ollut samanlainen kuin komponenttien monoterapialla. Haittatapahtumien esiintymistiheydessä ei todettu yhteyttä sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun tai etniseen taustaan. Rasilamlon yhteydessä ei todettu mitään uusia, ainoastaan Rasilamloon liittyviä haittavaikutuksia komponenttien monoterapiaan liittyvien tunnettujen haittavaikutusten lisäksi. Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 1 688 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta, haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden osuus oli 1,7 % Rasilamlolla hoidetuista potilaista ja 1,5 % lumelääkettä saaneista potilaista.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetauti sairastavilla noin 50 - 80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Aliskireenin antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85 - 90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Aliskireenia on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Aliskireenilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna aliskireenin 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoidolla on tehty aliskireenin ja diureetti hydroklooritiatsidin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautiä sairastavilla pelkkää aliskireenihoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoitossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion loppusystolisen tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkittävästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyyppiä 2 diabetesta ja kroonista munuaissairautta (todettu proteuria ja/tai GFR < 60 ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaiskomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötäneet aliskireenihoidosta. Lopulliset tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,097 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95,4 % luottamusväli: 0,987, 1,218, 2-suuntainen p=0,0787). Lisäksi haittatapahtumien määrän havaittiin olleen suurempi aliskireeniä saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (38,2 % vs 30,3 %). Erityisesti munuaistoiminnan häiriöiden (14,5 % vs 12,4 %), hyperkalemian (39,1 % vs 29,0 %), hypotensioon liittyvien tapahtumien (19,9 % vs 16,3 %) ja todettujen aivohalvaus-päätetapahtumien (3,4 % vs 2,7 %) ilmaantuvuus oli lisääntynyt. Aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Konventionaaliseen hoitoon liitettyä 150 mg:n aliskireeni-annosta (annos nostettiin 300 mg:aan siedettävyyden mukaan) arvioitiin kaksoissokkoutetussa, plasebo-kontrolloidussa, satunnaistetussa tutkimuksessa 1639:llä potilaalla. Potilailla oli pienentynyt ejektiofraktio ja heidät oli otettu sairaalahoitoon akuutin sydämen vajaatoiminnan (NYHA luokitus III-IV) vuoksi. Potilaat olivat hemodynaamisesti vakaita lähtötilanteessa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaariperäinen kuolema tai sairaalahoitoon uudelleen ottaminen sydämen vajaatoiminnan vuoksi kuuden kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Toissijaiset päätetapahtumat arvioitiin 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta.

Tutkimus ei osoittanut aliskireenin liittämällä konventionaaliseen hoitoon olevan hyötyä akuutissa sydämen vajaatoiminnassa, mutta osoitti lisäävän kardiovaskulaaritapahtumien riskiä diabetespotilasryhmässä. Tutkimuksen tulokset viittasivat ei tilastollisesti merkitsevään aliskireeni-vaikutukseen riskisuhteen ollessa 0,92 (95 % luottamusväli: 0,76-1,12; p=0,41, aliskireeni vs. plasebo). Aliskireenihoitolla raportoitiin erilaisia vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta riippuen diabetes mellituksen tautitilasta. Diabetespotilaiden alaryhmässä riskisuhde oli 1,64 plasebon eduksi (95 % luottamusväli: 1,15-2,33), kun ei diabetesta sairastavien potilaiden alaryhmässä riskisuhde oli 0,69 aliskireenin eduksi (95 % luottamusväli: 0,50-0,94); interaktion p-arvo =0,0003. Hyperkalemian (20,9 % versus 17,5 %), munuaistoiminnan heikkenemisen/häiriön (16,6 % versus 12,1 %) ja hypotension (17,1 % versus 12,6 %) esiintyvyys havaittiin aliskireeniryhmässä lisääntyneen plaseboon verrattuna ja oli suurempaa diabetespotilailla.

Aliskireenin vaikutuksista sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei tällä hetkellä ole tietoa.

Pitkäaikaisesta tehosta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa.

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-aikaan.

Amlodipiini

Rasilamlon amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole.

Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt -arvoihin tai vasemman kammion loppudiasoliseen paineeseen tai volyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeiden toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinilla on todettu edullisia vaikutuksia kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista anginaa ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kalsiumkanavan salpaajia, mukaan lukien amlodipiinia, on käytettävä varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyyppin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %), tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98 %; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja $p = 0,65$. Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkitsevästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %, $RR = 1,38$; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja $p < 0,001$). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; $RR = 0,96$; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02, $p = 0,20$.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rasilamlovalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa essentiaalisen hypertension osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2 - 3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät plasman huippupitoisuutta (C_{max}) 76 % ja AUC_{0-tau}-arvoa 67 % hypertensiopotilailla. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5 - 7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Kuljettajaproteiinit

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen järjestelmä, joka vaikuttaa aliskireenin imeytymiseen ruuansulatuskanavasta ja erittymisestä sappeen.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47 - 51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli: 34 - 41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähden suhteessa enemmän. 75 - 600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Vakaassa tilassa non-lineaarisuus saattaa olla vielä selkeämpi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoidon farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:lle hypertensiota sairastavalle 6-17-vuotiaalle potilaalle annettiin päivittäin 2 mg/kg tai 6 mg/kg aliskireenia rakeina (3,125 mg/tabletti). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Tämän tutkimuksen tulokset eivät viitanneet siihen, että iällä, painolla tai sukupuolella olisi merkittävää vaikutusta aliskireenin systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 4.2).

Ihmisen kudoksella tehdyn MDR1 in vitro- tutkimuksen tulokset viittaavat ikä- ja kudossuhteeseen MDR1 (P-gp) kuljetusproteiinien kehittymiseen. Yksilöiden välillä havaittu vaihtelu mRNA:n ilmentymisessä oli suurta (jopa 600-kertainen). Maksan MDR1 mRNA:n ilmentyminen oli tilastollisesti merkitsevästi matalampaa sikiöiden, vastasyntyneiden ja imeväisten (ikä korkeintaan 23 kuukautta) kudospäätteissä.

Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää. Aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla MDR1 (P-gp) järjestelmä on kehittymätön (ks. ”Kuljettajaproteiinit” yllä ja kohdat 4.2, 4.4 ja 5.3).

Amlodipiini

Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 - 12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64 - 80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrassa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja 10 % kanta-aineesta sekä 60 % metaboliiteista erittyy virtsaan.

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30 - 50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7 - 8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen.

Lineaarisuus

Amlodipiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka terapeuttisella annosvälillä 5 - 10 mg.

Aliskireeni/amlodipiini

Suun kautta tapahtuneen Rasilamlo-annostelun jälkeen on plasman huippupitoisuuden saavuttamisajan mediaani aliskireenilla 3 tuntia ja amlodipiinilla 8 tuntia. Rasilamlon imeytymisnopeus ja imeytymisen aste ovat paastotilanteessa samanlaiset kuin aliskireenilla ja amlodipiinilla yksittäin annosteltuna. Rasilamolilla ei ole tehty kevyen aterian jälkeistä biolekvivalenssitutkimusta.

Ruokailun vaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa 300 mg/10 mg:n kiinteällä kombinaatiotabletilla todettiin runsasrasvaisen vakioaterian hidastavan aliskireenin imeytymisnopeutta ja pienentävän imeytymisen astetta saman verran kuin aliskireenimonoterapian yhteydessä. Kuten monoterapiavalmisteenkin yhteydessä, ruokailulla ei ollut vaikutusta kiinteässä kombinaatiotabletissa olevan amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Ominaisuudet potilaissa

Aliskireeni

Aliskireeni on tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksistä ja etnisestä taustasta.

AUC-arvo on 50 % suurempi vanhemmilla (> 65 vuotta) kuin nuorilla potilailla. Sukupuolella, painolla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aliskireenin farmakokinetiikkaan.

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Aliskireenia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Amlodipiini

Plasman amlodipiinihuippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika iäkkäillä ja nuorilla potilailla. Amlodipiinin puhdistuma näyttää vähenevän iäkkäillä potilailla, mikä johtaa AUC:n suurentumiseen ja eliminaation puoliintumisajan pidentymiseen. AUC:n suurentuminen ja eliminaation puoliintumisajan pidentyminen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli odotetun mukainen ottaen huomioon tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden ikä (ks. kohta 4.4).

74 hypertensiivisellä, 1 – 17 vuotiaalla lapsella (joista 34 potilasta oli 6 – 12 vuotiaita ja 28 potilasta 13 – 17 vuotiaita) on suoritettu farmakokineettinen tutkimus, jossa he saivat 1,25 – 20 mg amlodipiinia kerran tai kahdesti päivässä. Tyypillinen suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma (CL/F) oli 6 - 12 vuotiaalla pojilla 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h, sekä 13 - 17 vuotiaalla pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Lääkkeelle altistumisessa havaittiin suurta vaihtelevuutta yksilöiden välillä. Alle 6-vuotiaiden lasten raportoidut tiedot ovat rajallisia.

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40 - 60 %. Varovaisuutta on siksi noudatettava hoidettaessa maksan vajaatoimintapotilaita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireeni

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9 - 11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnin *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1 - 4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalini ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

Nuorilla eläimillä tehdyt eläintutkimukset

Toistuvaisannoksilla suoritetussa toksisuustutkimuksessa tutkittiin nuoria rottia aliskireeniannoksilla 30, 100 tai 300 mg/kg/päivä 4 viikkoa alkaen kahdeksannesta päivästä synnytyksen jälkeen. Annoksilla 100 ja 300 mg/kg/päivä (2,3- ja 6,8-kertainen annos (vertailuysikkönä mg/m², oletuksena 60 kg painava aikuinen potilas) verrattuna ihmiselle suositeltuun suurimpaan annokseen (maximum recommended human dose, MRHD)) havaittiin korkea akuuttia kuolleisuutta (tuntien kuluessa) ja voimakasta sairastavuutta ilman todennettua kuolinsyytä tai merkkejä ja ennakoivia oireita. Letaaliannoksen (100 mg/kg/päivä) ja annoksen, joka ei aiheuta havaittavissa olevia haittavaikutuksia (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) (30 mg/kg/päivä), välinen suhde on odottamattoman matala.

Toisessa toistuvaisannoksilla suoritetussa toksisuustutkimuksessa tutkittiin nuoria rottia aliskireeniannoksilla 30, 100 tai 300 mg/kg/päivä 8 viikon ajan alkaen 14 päivästä synnytyksen jälkeen. Annoksella 300 mg/kg/päivä (8,5-kertainen annos (vertailuysikkönä mg/m², oletuksena 60 kg painava aikuinen potilas) verrattuna ihmiselle suositeltuun suurimpaan annokseen) havaittiin viivästynyttä kuolleisuutta ilman todennettua kuolinsyytä.

Nuorilla rotilla, jotka selviytyivät, ei havaittu muutoksia käyttäytymisessä tai lisääntymiskyvyssä.

8 päivää vanhojen rottien aliskireenille altistuminen plasmasta mitattuna (AUC) oli lähes 4-kertaa korkeampi kuin 14 päivää vanhoilla rotilla aliskireeniannoksella 100 mg/kg/päivä. Plasmasta mitattu altistuminen aliskireenille oli 14 päivää vanhoilla rotilla 85–387-kertaa korkeampi kuin aikuisilla, 64 päivää vanhoilla rotilla.

Kerta-annostutkimuksessa tutkittiin 14, 21, 24, 28, 31 ja 36 päivää vanhoja nuoria rottia. Kuolleisuutta tai merkittävää toksisuutta ei havaittu. Plasmasta mitattu altistuminen oli noin 100 kertaa korkeampi 14 päivää vanhoilla rotilla ja 3 kertaa korkeampi 21 päivää vanhoilla rotilla verrattuna aikuisiin rottiiin.

Vaikutusmekanismeja selvittäneessä tutkimuksessa tutkittiin iän, aliskireenialtistuksen ja MDR1:n ja OATP2:n ilmentymisen kehittymisen suhdetta rotilla. Tulokset osoittivat, että kehittymisen yhteydessä muuttuva aliskireenialtistus korreloi yksilönkehityksessä kuljettajaproteiinien kypsyymiseen tyhjäsuolessa, maksassa, munuaisissa ja aivoissa.

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin 8-28 päivän ikäisillä rotilla laskimonsisäisen aliskireeniannoksen (3 mg/kg) jälkeen. Aliskireenin puhdistuma kasvoi ikäriippuvaisesti. Puhdistuma oli samanlainen 8 ja 14 päivän ikäisillä rotilla, mutta tämän ikäisillä rotilla puhdistuma oli vain 23% 21 päivän ikäisiin rottiiin verrattuna ja vain 16% 28 päivän ikäisiin rottiiin verrattuna.

Nämä tutkimukset osoittavat, että nuorilla rotilla suuri aliskireenialtistuminen (yli 400-kertainen 8 päivän ikäisillä verrattuna aikuisiin rottiiin) ja korkea akuuttitoksisuus johtuvat kehittymättömästä MDR1:stä. Tämä viittaa siihen, että pediatriisilla potilailla, joilla MDR1 on kehittymätön, on mahdollisuus aliskireenille ylialtistumiseen (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Amlodipiini

Amlodipiinista on runsaasti sekä kliinistä että prekliinistä turvallisuustietoa.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Rasilamlo

Prekliiniset turvallisuutta koskevat tutkimukset ovat osoittaneet aliskireenin ja amlodipiinin yhdistelmän olevan hyvin siedetty rotilla. Suun kautta annettavan lääkkeen toksisuutta selvittäneiden, 2 ja 13 viikkoa kestäneiden, rotilla suoritettujen tutkimusten tulokset olivat yhdenmukaiset niiden tulosten kanssa, jotka saatiin aliskireenilla ja amlodipiinilla yksinään käytettynä. Uutta toksisuutta tai jompaankumpaan komponenttiin liittyvän toksisuuden pahenemista ei ilmennyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/PCTFE - Alu-läpipainopakkaukset:
18 kuukautta

PA/Alu/PVC – Alu-läpipainopakkaukset:
18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/polyklooritrifluoroeteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56, 98 tablettia
Monipakkaukset, joissa 280 tablettia (20 läpipainopakkausta, joissa 14 tablettia jokaisessa)

PVC/polyklooritrifluoroeteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:
Yksittäispakkaukset, joissa 30, 90 tablettia
Kerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 56x1 tablettia
Monikerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 98x1 tablettia
(2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa)

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56 tablettia
Monipakkaukset, joissa 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa) ja 280 tablettia
(20 pakkausta, joissa 14 tablettia jokaisessa)

Kaikkia pakkauskokoja ja vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/001-014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14 huhtikuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 10 mg amlodipiinia (besylaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltainen, kupera, soikea ja viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”T7” ja toisella puolella ”NVR”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rasilamlo on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan aliskireenilla tai amlodipiinilla yksinään käytettynä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi Rasilamlo-tabletti kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava vaikutus ilmenee viikon kuluessa ja on lähes maksimaalinen noin neljän viikon kuluttua. Jos verenpainetta ei ole saatu hallintaan 4 - 6 hoitoviikon jälkeen, annosta voidaan suurentaa maksimiannokseen, 300 mg aliskireenia/10 mg amlodipiinia, saakka. Annos on määritettävä yksilöllisesti, ja sitä on säädettävä potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Rasilamloa voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa poikkeuksena yhteiskäyttö angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) kanssa potilailla, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Annostus potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan aliskireeni- tai amlodipiinimonoterapialla.

Rasilamlo 150 mg/10 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan yksinomaan 10 mg:lla amlodipiinia tai Rasilamlo 150 mg/5 mg:lla.

Potilaalle, joka saa annosta rajoittavia haittavaikutuksia jommastakummasta tämän yhdistelmävalmisteen komponenteista yksinään, voidaan saman verenpaineen alenemisen saavuttamiseksi vaihtaa Rasilamlo-valmiste, jossa on vähemmän haittavaikutuksia aiheuttavaa komponenttia.

Yksilöllinen annostitus kummallakin komponentilla voi olla suositeltavaa, ennen kuin siirrytään kiinteään yhdistelmävalmisteseen. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteseen voidaan harkita silloin, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista ja edellä mainittuja annostusohjeita noudatetaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² ja 59-30 ml/min/1,73 m², ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Rasilamloa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa; näin ollen varovaisuutta on noudatettava annettaessa Rasilamloa maksan vajaatoimintapotilaille.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Kokemusta Rasilamlon käytöstä erityisesti ≥ 75-vuotiaille potilaille on vain rajoitetusti, joten tällaisia potilaita hoidettaessa on syytä erityiseen varovaisuuteen. Suositeltu aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Rasilamlon turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Rasilamlon käyttö on vasta-aiheista alle 2-vuotiaille, eikä sitä tule käyttää 2-5 vuoden ikäisten lasten hoidossa aliskireenin ylialtistuksesta johtuvien turvallisuuteen liittyvien huolenaineiden takia (ks. kohdat 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3).

Antotapa

Suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera. Rasilamlo tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) yhtäaikaista nauttimista tulee välttää (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, tai muille dihydropyridiini johdannaisille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
- Rasilamlon käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjän tai ATR-salpaajan kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Vaikea hypotensio.
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.
- Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkäkestoista ripulia, on Rasilamlo-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen kardiovaskulaarinen sairaus.

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Hypotensiota, synkopeetä, aivohalvauksia, hyperkalemiaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) on raportoitu näille alttiilla yksilöillä, erityisesti jos tähän järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä aliskireeniä ja ACE:n estäjää tai ATR-salpaajaa samanaikaisesti ei sen vuoksi myöskään suositella. Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

Sydämen vajaatoiminta

Kalsiumkanavan salpaajia (amlodipiini mukaan lukien) tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien tai –kuolleisuuden riskiä.

Tietoja kardiovaskulaarikuolleisuudesta ja –sairastuvuudesta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintapotilailla ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Aliskireenia tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät furosemidia tai torasemidia (ks. kohta 4.5).

Oireisen hypotension riski

Rasilamlo-hoidon aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä oireista hypotensiota seuraavissa tapauksissa:

- Potilailla, joilla on ilmeinen nestevaje tai potilailla, joilla on natriumvaje (esim. potilaat, jotka käyttävät diureetteja suurella annoksella) tai
- Aliskireenin samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien aineiden kanssa.

Neste- tai natriumvaje on hoidettava ennen Rasilamlo-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa. Lyhytaikaisissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Rasilamlo-hoitoa saaneilla, komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla hypotension ilmaantuvuus oli alhainen (0,2 %).

Munuaisten vajaatoiminta

Aliskireenia ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa verenpainetauti sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniiniarvot naisilla $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ ja miehillä $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ ja/tai arvioitu GFR on alle $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jotka ovat aiemmin saaneet dialyysihoitoa, sairastavat nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista verenpainetauti. Rasilamloa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Rasilamloa, kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Varovaisuutta on noudatettava, kun Rasilamloa annetaan maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisvaltimon ahtauma

Rasilamlo-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyysoireille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödemaa ilmenee, Rasilamlo-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisiin reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänielimen ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Pediatriset potilaat

Aliskireeni on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja tästä syystä aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla P-gp lääkekuljettajajärjestelmä on kehittymätön. Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää (ks. kohdat 5.2 ja 5.3). Tästä syystä Rasilamlon käyttö on vasta-aiheista alle 2-vuotiaille lapsille, eikä sitä tule käyttää 2-5 vuoden ikäisten lasten hoidossa.

Rajallista turvallisuustietoa on saatavilla farmakokineettisestä tutkimuksesta, jossa tutkittiin aliskireenihoitoa 39:llä verenvainetautiin sairastavalla 6-17-vuotiaalla lapsella (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot Rasilamlon interaktioista

Rasilamlon ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, joten tässä kappaleessa esitetään ne yhteisvaikutukset, joiden tiedetään esiintyvän Rasilamlon sisältämien yksittäisten lääkeaineiden ja muiden lääkevalmisteiden välillä.

Aliskireenin ja amlodipiinin samanaikainen anto ei terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä aiheuta merkittäviä muutoksia kummarkaan lääkeaineen vakaan tilan farmakokineettisessä altistuksessa (AUC) tai huippupitoisuudessa (C_{max}).

Tiedot aliskireenin interaktioista

Vasta-aiheet yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

- *Voimakkaat P-gp estäjät*

Kerta-annoksella tehdystä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurentaa aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta noin 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

- *Hedelmämehu ja kasviuutteita sisältävät juomat*

Hedelmämehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja C_{max} :in pienenemiseen. Greippimehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Appelsiini- tai omenamehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä edellä mainitussa järjestyksessä 62 % tai 63 % annoksella 150 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että hedelmämehun ainesosat estävät ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, hedelmämehua ei tule nauttia samanaikaisesti Rasilamlon kanssa. Kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) vaikutusta aliskireenin imeytymiseen ei ole tutkittu. Orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä mahdollisesti estäviä yhdisteitä esiintyy kuitenkin laajalti hedelmissä, vihanneksissa ja muissa kasviuutteissa. Tästä syystä kasviuutteita sisältäviä juomia, mukaan lukien yrttiteet, ei tule käyttää yhtäaikaisesti Rasilamlon kanssa.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoisesto aliskireenillä, ATR-salpaajilla tai ACE:n estäjillä

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, aivohalvausten, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta

- *P-gp -yhteisvaikutukset*

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä (ks. kohta 5.2). Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, pienensi yhdessä kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin biologista hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenillä, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosisä / plasma - pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosisä - kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp -kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

- *Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät*

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeutiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

- *Seeruminen kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet*

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta.

- *Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)*

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden verenvainetta alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

- *Furosemidi ja torasemidi*

Yhtäaikaisesti suun kautta otettuna aliskireeni ja furosemidi eivät vaikuttaneet aliskireenin farmakokinetiikkaan, mutta altistuminen furosemidille väheni 20-30 % (aliskireenin vaikutusta i.m. tai i.v. annosteltuun furosemidiin ei ole tutkittu). Toistuva-annoksisen furosemidin (60 mg/vrk) ja aliskireenin (300 mg/vrk) yhtäaikaisen käytön seurauksena natriumin erittyminen virtsaan väheni 31 % ja virtsan tilavuus pieneni 24 % neljän ensimmäisen tunnin aikana pelkkään furosemidin käyttöön verrattuna. Furosemidilla ja aliskireenilla (300 mg) yhtäaikaisesti hoidettujen potilaiden keskipaino (84,6 kg) oli suurempi kuin ainoastaan furosemidia saaneiden potilaiden paino (83,4 kg). Aliskireenin 150 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä furosemidin farmakokinetiikassa ja tehossa havaittiin vähäisempiä muutoksia.

Saataavilla oleva kliininen tieto ei osoittanut torasemidia käytettävän suuremmalla annoksella yhteiskäytössä aliskireenin kanssa. Torasemidin tiedetään erittyvän munuaisten kautta orgaanisia anioneja kuljettavien proteiinien (OAT) välityksellä. Aliskireeni erittyy hyvin vähän munuaisten kautta ja vain 0,6 % aliskireeniannoksesta päätyy virtsaan oraalisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2). Aliskireenin on kuitenkin todettu olevan orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1A2 (OATP1A2) substraatti (katso yhteisvaikutus orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjien kanssa), joten on mahdollista, että aliskireeni vähentää torasemidin plasmapitoisuutta estämällä sen imeytymistä.

Aliskireenia ja suun kautta otettavaa furosemidia tai torasemidia käyttävillä potilailla furosemidi-, torasemidi- tai aliskireenihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan furosemidi- ja torasemidihoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää solunulkoisen nestetilavuuden muutokset ja mahdollinen liiallinen tilavuuskuormitus (ks. kohta 4.4).

- *Varfariini*

Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

- *Ruoka-aineinteraktiot*

Aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä olennaisesti (ks. kohta 4.2). Käytettävissä oleva kliininen tieto ei viittaa erityyppisten ruokien ja/tai juomien voimistavan tätä vaikutusta, mutta mahdollista aliskireenin hyötyosuutta laskevaa vaikutusta ei voida sulkea pois, koska sitä ei ole tutkittu. Hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien, mukaan lukien yrttiteet, yhtäaikaista nauttimista aliskireenin kanssa tulee välttää.

Yhdistelmät, joihin ei liity yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

- Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (↓ 28 %), amlodipiinin (↑ 29 %) tai simetidiinin (↑ 19 %) kanssa johti aliskireenin plasman huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna aliskireenin plasman vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurensivat 50 %. Aliskireenin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen aliskireenia sisältävien tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.

- Aliskireeni voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.

- *CYP450 -yhteisvaikutukset*

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).

- *P-gp:n substraattit tai heikot estäjät*

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen aliskireenin hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusijat (mäkikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta.

- *Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät*

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Hedelmämehu).

Tiedot amlodipiinin interaktioista

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

- *CYP3A4 -estäjät*

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

- *CYP3A4-indusijat*

CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkiuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

- *Greippimehu*

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

- *Dantroleeni (infuusio)*

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

Amlodipiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

- Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden antihypertensiivisten lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

- Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Ei yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä tutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehille ja naisille

Rasilamloa määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille mahdollisista raskaudenaikaisista riskeistä. Siirtyminen sopivaan vaihtoehtoiseen verenpainelääkitykseen tulee tehdä ennen suunniteltua raskautta, sillä raskautta suunnittelevien naisten ei pidä käyttää Rasilamloa.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään aliskireenia ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ja lääke on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Amlodipiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu ihmisellä. Lisääntymistutkimukset rotilla eivät antaneet viitteitä toksisuudesta lukuun ottamatta viivästyneitä ja pidentyneitä synnytyksiä 50 kertaa ihmiselle suositeltua maksimiannosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Raskauden aikainen käyttö on suositeltavaa ainoastaan kun ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja kun sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Rasilamloa ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Rasilamlo on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Jos raskaus todetaan meneillään olevan hoidon aikana, Rasilamolon käyttö tulee lopetettua mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aliskireeni ja/tai amlodipiini ihmisen rintamaitoon. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Koska tiedot aliskireenin ja amlodipiinin erittymisestä ihmisten ja eläinten rintamaitoon ovat puutteelliset/rajalliset, mahdollista riskiä vastasyntyneelle/imeväisikäiselle lapselle ei voida sulkea pois. Näin ollen imettävien äitien ei ole suositeltavaa käyttää Rasilamloa.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Rasilamlo-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rasilamoln käyttöön liittyvät kliiniset tiedot hedelmällisyydestä puuttuvat.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Rottien hedelmällisyydessä ei todettu muutoksia aliskireeniannoksin aina 250 mg/kg/vrk saakka (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on pidettävä mielessä, että Rasilamlo-valmisteen käytön aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

Amlodipiinillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiiniä käyttävät potilaat kärsivät huimauksesta, päänsärystä, väsymyksestä tai pahoinvoinnista, reaktiokyky voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla esitetty Rasilamlon turvallisuusprofiili perustuu Rasilamlolla suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin sekä yksittäisten komponenttien, aliskireenin ja amlodipiinin, tunnettuihin turvallisuusprofiileihin. Turvallisuustiedot Rasilamlon käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ovat rajalliset.

Rasilamlon yleisimmät haittavaikutukset ovat hypotensio ja perifeerinen ödeema. Rasilamlo-yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla ja amlodipiinilla) raportoituja, ja haittavaikutusten yhteenvetotaulukossa lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä Rasilamlon käytön yhteydessä.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti, ja ne esitetään siten, että yleisin haittavaikutus mainitaan ensin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Alla olevassa taulukossa esitetään Rasilamlo-yhdistelmävalmisteella sekä jommallakummalla tai molemmilla sen sisältämillä vaikuttavilla aineilla yksinään havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset, jotka on havaittu useammalla kuin yhdellä yhdistelmävalmisteen vaikuttavalla aineella, esitetään taulukossa korkeimman yleisyysluokan mukaan.

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinaiset	Leukopenia ^{am} , trombositopenia ^{am}
Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset	Anafylaktiset reaktiot ^a , yliherkkyysoireet ^a
Hyvin harvinaiset	Allergiset reaktiot ^{am}
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin harvinaiset	Hyperglykemia ^{am}
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinaiset	Unettomuus ^{am} , mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus) ^{am} , masennus ^{am}
Harvinaiset	Sekavuus ^{am}
Hermosto	
Yleiset	Uneliaisuus ^{am} , päänsärky (erityisesti hoidon alussa) ^{am}
Melko harvinaiset	Vapina ^{am} , makuhäiriöt ^{am} , pyörtyminen ^{am} , tunnettomuus ^{am} , parestesia ^{am}
Hyvin harvinaiset	Hypertonia ^{am} , perifeerinen neuropatia ^{am}
Silmät	
Melko harvinaiset	Näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen) ^{am}

Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Tinnitus ^{am}
Tuntematon	Kiertohuimaus ^a
Sydän	
Yleiset	Heitehuimaus ^{a,am} , sydämentykytys ^{a,am} , perifeerinen ödeema ^{c,a,am*}
Hyvin harvinaiset	Sydäninfarkti ^{am} , rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä) ^{am}
Verisuonisto	
Yleiset	Punastuminen ^{am} , hypotensio ^{c,a,am}
Hyvin harvinaiset	Vaskuliitti ^{am}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset	Hengenahdistus ^{a, am} , nuha ^{am} , yskä ^{a,am}
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset	Ripuli ^a , vatsakivut ^{am} , pahoinvointi ^{a,am}
Melko harvinaiset	Oksentelu ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , muutokset suolen toiminnassa (mukaan lukien ripuli ja ummetus) ^{am} , suun kuivuminen ^{am}
Hyvin harvinaiset	Pankreatiitti ^{am} , gastriitti ^{am} , ienhyperplasia ^{am}
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinaiset	Hepatiitti ^{a,am} , keltaisuus ^{a,am} , maksaentsyymiarvojen suureneminen (yleensä yhteydessä kolestaasiin) ^{am}
Yleisyys tuntematon	Maksan toimintahäiriö ^{a,**} , maksan vajaatoiminta ^{a,***}
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens- Johnsonin oireyhtymä ^a , toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ^a , suun limakalvon reaktiot ^a , ihottuma ^{a,am} , kutina ^{a,am} , urtikaria ^{a,am} , kaljuuntuminen ^{am} , purppura ^{am} , ihon vaaleneminen ^{am} , liikkahikoilu ^{am} , eksanteema ^{am}
Harvinaiset	Angioödeema ^a , eryteema ^a
Hyvin harvinaiset	<i>Erythema multiforme</i> ^{am} , hilseilevä dermatiitti ^{am} , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^{am} , Quincken ödeema ^{am} , valoherkkyys ^{am}
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu ^{a,am} , nilkkojen turvotus ^{am}
Melko harvinaiset	Lihaskivut ^{am} , lihaskouristukset ^{am} , selkäkipu ^{am}
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ^a , munuaisten toiminnan heikkeneminen ^a , virtsaamishäiriöt ^{am} , nokturia ^{am} , tiheävirtsaisuus ^{am}
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Impotenssi ^{am} , gynekomastia ^{am}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Uupumus ^{am}
Melko harvinaiset	Rintakipu ^{am} , voimattomuus ^{am} , kipu ^{am} , huonovointisuus ^{am}

Tutkimukset	
Yleiset	Hyperkalemia ^a
Melko harvinaiset	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu ^a , painon nousu ^{am} , painon lasku ^{am}
Harvinaiset	Hemoglobiinin lasku ^a , hematokriitin lasku ^a , veren kreatiniinipitoisuuden nousu ^a
Yleisyys tuntematon	Hyponatremia ^a

^c Rasilamlon käytön yhteydessä havaittu haittavaikutus

^a Aliskireenimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus

^{am} Amlodipiinimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus

* Perifeerinen ödeema on tunnettu, annoksesta riippuvainen amlodipiinin haittavaikutus, ja sitä on raportoitu myös aliskireenin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa Rasilamlolla yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli perifeerinen ödeema, jota ilmeni joko vähemmän tai yhtä paljon kuin vastaavilla amlodipiinianssilla, mutta enemmän kuin aliskireenilla.
 ** Yksittäisiä tapauksia maksan toimintahäiriöistä, joissa kliinisiä oireita ja laboratoriolöydöksiä merkittävästä maksan vajaatoiminnasta.
 *** Mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoimintatapaus, joka raportoitiin markkinoille tulon jälkeen ja jossa suysuhdetta aliskireeniin ei voida sulkea pois.

Yksittäisiä lääkkeitä koskevat lisätiedot

Jommallakummalla yksittäisellä lääkkeineellä aikaisemmin raportoituja haittavaikutuksia voi ilmetä Rasilamlon käytön yhteydessä, vaikkei niitä olisikaan kliinisissä tutkimuksissa todettu.

Aliskireeni

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaukset:

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana ja ilmaantuvuus oli verrattavissa lumelääkkeeseen ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotus) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aliskireeniin liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriotulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetauti sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aliskireeni ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikaista käyttöä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttöä katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoitoa tutkittiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:llä 6-17-vuotiaalla hypertensiota sairastavalla lapsella. Tutkimuksesta saadun rajallisen turvallisuustiedon perusteella haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vakavuuden odotetaan olevan vastaava kuin aikuisilla, joilla on korkea verenpaine. Kuten myös muilla RAA-järjestelmän estäjillä, päänsärky on yleinen haittavaikutus lapsilla, joita hoidetaan aliskireenillä.

Amlodipiini

Poikkeuksellisia tapauksia on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Rasilamlon yliannoksesta ei ole kokemusta. Rasilamlon yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireeni ja amlodipiini alentavat verenpainetta.

Aliskireeniyliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Amlodipiinin osalta, käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että runsas yliannostus saattaa johtaa laajamittaiseen perifeeriseen vasodilataatioon ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinilla on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

Hoito

Jos potilaalla Rasilamlo-yliannostuksen yhteydessä ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii kardiiovaskulaarijärjestelmän tukemista (sydämen ja keuhkojen toiminnan seuranta, raajojen kohoasento sekä kiertävän nestevolyymien ja virtsan määrän tarkkailu).

Vasokonstriktorista voi olla apua verisuonten tonuksen ja verenpaineen palauttamisessa, ellei tämän käytölle ole vasta-aihetta. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi olla hyödyllinen kumotessaan kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksia.

Vatsahuuhdtelu voi olla hyödyksi joissakin tapauksissa. On osoitettu, että aktiivihiiilen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa amlodipiinin imeytymistä.

Amlopidiinin sitoutuessa runsaasti proteiineihin, dialyysihoidon ei odoteta olevan hyödyksi.

Hemodialyysihoidoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoido ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; reniinestäjät, ATC-koodi: C09XA53

Rasilamlossa on kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista hypertensiota: aliskireeni, joka kuuluu suoriin reniinestäjiin, sekä amlodipiini, joka kuuluu kalsiumkanavan salpaajiin.

Rasilamlo

Aliskireenin ja amlodipiinin yhdistelmähoidon käyttö perustuu näiden kahden lääkeaineiden erilaisiin, mutta toisiaan täydentäviin verenpainetta alentaviin vaikutuksiin. Kalsiumkanavan salpaajat vaikuttavat estämällä kalsiumin sisäänvirtauksen verisuonten seinämien sileän lihaskudoksen soluihin, jolloin sileän lihaksen supistuminen ja vasokonstriktio estyy. Reniinestäjät vaimentavat reniinin entsyymaattista aktiivisuutta ja siten estävät angiotensiini II:n, eli reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) toiminnan kannalta olennaisimman molekyylin, muodostumista. Angiotensiini II aiheuttaa vasokonstriktiota sekä natriumin ja veden reabsorptiota. Näin ollen amlodipiinilla on suora vasokonstriktiota estävä ja veren virtausvastusta alentava vaikutus, kun taas aliskireeni voi myös estää vasokonstriktiota angiotensiini II:en muodostumista säätelevän vaikutuksensa kautta, mutta lisäksi se muuttaa neste- ja natriumtasapainoa siten, että normotensioon päästään helpommin. Aliskireenin ja amlodipiinin yhdistetyt vaikutukset näihin kahteen keskeiseen verenpainetta säätelevään tekijään (vasokonstriktio ja RAA-järjestelmävälitteiset hypertensiiviset vaikutukset) johtavat tehokkaampaan verenpainetta alentavaan vaikutukseen kuin mitä monoterapialla saavutetaan.

Rasilamloa on tutkittu useissa aktiivi- ja lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä pitkäaikaistutkimuksissa, joihin on osallistunut yhteensä 5 570 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta (diastolinen verenpaine välillä 90 mmHg ja 109 mmHg).

Kerran päivässä annosteltuna Rasilamlo laskee annosriippuvaisesti ja kliinisesti merkitsevästi sekä systolista että diastolista verenpainetta hypertensiivisillä potilailla, joilla verenpainetta ei saatu hallintaan käyttämällä erikseen yhdistelmän yksittäisiä lääkeaineita.

Annettaessa Rasilamloa potilaille, joiden verenpainetta ei saatu riittävästi hallintaan aliskireenillä tai amlodipiinillä, Rasilamlo saa aikaan suuremman verenpaineen laskun yhden hoitoviikon jälkeen kuin yksittäiset lääkeaineet ja lähes maksimaalinen vaikutus saavutetaan neljän hoitoviikon jälkeen.

Tutkimuksessa, johon osallistui 820 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 300 mg:lla aliskireenia, alensi aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio 300 mg/10 mg keskimääräistä systolista/diastolista verenpainetta 18,0/13,1 mmHg eli tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin aliskireeni 300 mg monoterapia. Kombinaatiohoito annoksella 300 mg/5 mg aikaansai myös tilastollisesti merkitsevästi suuremman verenpaineen laskun kuin aliskireeni 300 mg monoterapia. 584 potilaan alaryhmässä aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio laski systolista/diastolista keskimääräistä verenpainetta vielä 7,9/4,8 mmHg annoksella 300/5 mg ja 11,7/7,7 mmHg annoksella 300/10 mg verrattuna 300 mg aliskireeni-annokseen (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia, eli joilla systolisen verenpaineen ero ei ollut ≥ 10 mmHg seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Tutkimuksessa, johon osallistui 847 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 10 mg:lla amlodipiinia, alensi aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio 150 mg/10 mg keskimääräistä systolista/diastolista verenpainetta 11,0/9,0 mmHg ja kombinaatio 300 mg/10 mg 14,4/11,0 mmHg eli tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin amlodipiini 10 mg monoterapia. 549 potilaan alaryhmässä aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio laski systolista/diastolista keskimääräistä verenpainetta vielä 4,0/2,2 mmHg annoksella 150/10 mg ja 7,6/4,7 mmHg annoksella 300/10 mg verrattuna 10 mg amlodipiini-annokseen (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia, eli joilla systolisen verenpaineen ero ei ollut ≥ 10 mmHg seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Tutkimuksessa, johon osallistui 545 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 5 mg:lla amlodipiinia, alensi 150 mg aliskireeni/5 mg amlodipiini –kombinaatio enemmän verenpainetta kuin 5 mg amlodipiini yksinään.

Kahdeksan viikkoa kestäneessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, multifaktoriaalisessa tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 1 688 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta, Rasilamlo laski annoksilla 150 mg/5 mg ja 300 mg/10 mg verenpainetta annosriippuvaisesti ja kliinisesti merkittävästi. Systolinen/diastolinen verenpaine laski 20,6/14,0 mmHg ja 23,9/16,5 mmHg verrattuna 15,4/10,2 mmHg laskuun 300 mg aliskireenillä, 21,0/13,8 mmHg 10 mg amlodipiinilla ja 6,8/5,4 mmHg lumelääkkeellä. Potilaiden keskimääräinen lähtötason verenpaine oli 157,3/99,7 mmHg. Nämä tulokset olivat kaikilla annoksilla tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen ja aliskireeniin. Kombinaatiolääkityksillä aikaansaatu verenpaineen lasku säilyi koko 24 tunnin annosteluväliajan. Alaryhmässä, joka koostui 1069 potilaasta, Rasilamlo sai aikaan verenpaineen laskun (systolinen/diastolinen) välillä 20,6/13,6 mmHg ja 24,2/17,3 mmHg (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia eli systolinen verenpaine ≥ 10 mmHg joko seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Rasilamlon turvallisuutta on arvioitu yhden vuoden kestäneissä tutkimuksissa.

Rasilamlon vaikutuksia kokonais- ja kardiovaskulaarikuolleisuuteen ja kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ja kohde-elinvaurioihin ei toistaiseksi tunneta.

Rasilamloa on annettu yli 2 800 potilaalle loppuunvietyjen kliinisten tutkimusten yhteydessä, mukaan lukien 372 potilasta, jotka ovat saaneet Rasilamloa yhden vuoden tai pidempään. Haittatapahtumien kokonaisuintyvyyys Rasilamlolla annoksiin 300 mg/10 mg saakka on ollut samanlainen kuin komponenttien monoterapialla. Haittatapahtumien esiintymistiheydessä ei todettu yhteyttä sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun tai etniseen taustaan. Rasilamlon yhteydessä ei todettu mitään uusia, ainoastaan Rasilamloon liittyviä haittavaikutuksia komponenttien monoterapiaan liittyvien tunnettujen haittavaikutusten lisäksi. Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 1 688 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta, haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden osuus oli 1,7 % Rasilamlolla hoidetuista potilaista ja 1,5 % lumelääkettä saaneista potilaista.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetauti sairastavilla noin 50 - 80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Aliskireenin antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85 - 90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Aliskireenia on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Aliskireenilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna aliskireenin 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoidolla on tehty aliskireenin ja diureetti hydroklooritiatsidin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautiä sairastavilla pelkkää aliskireenihoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoitossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion loppusystolisen tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkittävästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyyppiin 2 diabetesta ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai GFR < 60 ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaiskomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötäneet aliskireenihoidosta. Lopulliset tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,097 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95,4 % luottamusväli: 0,987, 1,218, 2-suuntainen p=0,0787). Lisäksi haittatapahtumien määrän havaittiin olleen suurempi aliskireeniä saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (38,2 % vs 30,3 %). Erityisesti munuaistoiminnan häiriöiden (14,5 % vs 12,4 %), hyperkalemian (39,1 % vs 29,0 %), hypotensioon liittyvien tapahtumien (19,9 % vs 16,3 %) ja todettujen aivohalvaus-päätetapahtumien (3,4 % vs 2,7 %) ilmaantuvuus oli lisääntynyt. Aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Konventionaaliseen hoitoon liitettyä 150 mg:n aliskireeni-annosta (annos nostettiin 300 mg:aan siedettävyyden mukaan) arvioitiin kaksoissokkoutetussa, plasebo-kontrolloidussa, satunnaistetussa tutkimuksessa 1639:llä potilaalla. Potilailla oli pienentynyt ejektiofraktio ja heidät oli otettu sairaalahoitoon akuutin sydämen vajaatoiminnan (NYHA luokitus III-IV) vuoksi. Potilaat olivat hemodynaamisesti vakaita lähtötilanteessa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaariperäinen kuolema tai sairaalahoitoon uudelleen ottaminen sydämen vajaatoiminnan vuoksi kuuden kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Toissijaiset päätetapahtumat arvioitiin 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta.

Tutkimus ei osoittanut aliskireenin liittämällä konventionaaliseen hoitoon olevan hyötyä akuutissa sydämen vajaatoiminnassa, mutta osoitti lisäävän kardiovaskulaaritapahtumien riskiä diabetespotilasryhmässä. Tutkimuksen tulokset viittasivat ei tilastollisesti merkitsevään aliskireeni-vaikutukseen riskisuhteen ollessa 0,92 (95 % luottamusväli: 0,76-1,12; p=0,41, aliskireeni vs. plasebo). Aliskireenihoidolla raportoitiin erilaisia vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta riippuen diabetes mellituksen tautitilasta. Diabetespotilaiden alaryhmässä riskisuhde oli 1,64 plasebon eduksi (95 % luottamusväli: 1,15-2,33), kun ei diabetesta sairastavien potilaiden alaryhmässä riskisuhde oli 0,69 aliskireenin eduksi (95 % luottamusväli: 0,50-0,94); interaktion p-arvo =0,0003. Hyperkalemian (20,9 % versus 17,5 %), munuaistoiminnan heikkenemisen/häiriön (16,6 % versus 12,1 %) ja hypotension (17,1 % versus 12,6 %) esiintyvyys havaittiin aliskireeniryhmässä lisääntyneen plaseboon verrattuna ja oli suurempaa diabetespotilailla.

Aliskireenin vaikutuksista sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei tällä hetkellä ole tietoa.

Pitkäaikaisesta tehosta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa.

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-aikaan.

Amlodipiini

Rasilamlon amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole.

Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt -arvoihin tai vasemman kammion loppudiasistoliseen paineeseen tai volyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeeseen toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinilla on todettu edullisia vaikutuksia kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista anginaa ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kalsiumkanavan salpaajia, mukaan lukien amlodipiinia, on käytettävä varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyyppin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai <0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %), tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98 %; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja $p = 0,65$. Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkitsevästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %, RR = 1,38; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja $p < 0,001$). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; RR = 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02, $p = 0,20$.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rasilamlovalmisteiden käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa essentiaalisen hypertension osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2 - 3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät plasman huippupitoisuutta (C_{max}) 76 % ja AUC_{0-tau}-arvoa 67 % hypertensiopotilailla. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5 - 7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Kuljettajaproteiinit

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen järjestelmä, joka vaikuttaa aliskireenin imeytymiseen ruuansulatuskanavasta ja erittymisestä sappeen.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47 - 51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli: 34 - 41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähden suhteessa enemmän. 75 - 600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Vakaassa tilassa non-lineaarisuus saattaa olla vielä selkeämpi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoidon farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:lle hypertensiota sairastavalle 6-17-vuotiaalle potilaalle annettiin päivittäin 2 mg/kg tai 6 mg/kg aliskireenia rakeina (3,125 mg/tabletti). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Tämän tutkimuksen tulokset eivät viitanneet siihen, että iällä, painolla tai sukupuolella olisi merkittävää vaikutusta aliskireenin systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 4.2).

Ihmisen kudoksella tehdyn MDR1 in vitro- tutkimuksen tulokset viittaavat ikä- ja kudossuhteeseen MDR1 (P-gp) kuljetusproteiinien kehittymiseen. Yksilöiden välillä havaittu vaihtelu mRNA:n ilmentymisessä oli suurta (jopa 600-kertainen). Maksan MDR1 mRNA:n ilmentyminen oli tilastollisesti merkitsevästi matalampaa sikiöiden, vastasyntyneiden ja imeväisten (ikä korkeintaan 23 kuukautta) kudospäätteissä.

Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää. Aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla MDR1 (P-gp) järjestelmä on kehittymätön (ks. ”Kuljettajaproteiinit” yllä ja kohdat 4.2, 4.4 ja 5.3).

Amlodipiini

Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 - 12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64 - 80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja 10 % kanta-aineesta sekä 60 % metaboliiteista erittyy virtsaan.

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30 - 50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7 - 8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen.

Lineaarisuus

Amlodipiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka terapeuttisella annosvälillä 5 - 10 mg.

Aliskireeni/amlodipiini

Suun kautta tapahtuneen Rasilamlo-annostelun jälkeen on plasman huippupitoisuuden saavuttamisajan mediaani aliskireenilla 3 tuntia ja amlodipiinilla 8 tuntia. Rasilamlon imeytymisnopeus ja imeytymisen aste ovat paastotilanteessa samanlaiset kuin aliskireenilla ja amlodipiinilla yksittäin annosteltuna. Rasilamolilla ei ole tehty kevyen aterian jälkeistä biolekvivalenssitutkimusta.

Ruokailun vaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa 300 mg/10 mg:n kiinteällä kombinaatiotabletilla todettiin runsasrasvaisen vakioaterian hidastavan aliskireenin imeytymisnopeutta ja pienentävän imeytymisen astetta saman verran kuin aliskireenimonoterapian yhteydessä. Kuten monoterapiavalmisteenkin yhteydessä, ruokailulla ei ollut vaikutusta kiinteässä kombinaatiotabletissa olevan amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Ominaisuudet potilaissa

Aliskireeni

Aliskireeni on tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksistä ja etnisestä taustasta.

AUC-arvo on 50 % suurempi vanhemmilla (> 65 vuotta) kuin nuorilla potilailla. Sukupuolella, painolla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aliskireenin farmakokinetiikkaan.

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Aliskireenia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Amlodipiini

Plasman amlodipiinihuippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika iäkkäillä ja nuorilla potilailla. Amlodipiinin puhdistuma näyttää vähenevän iäkkäillä potilailla, mikä johtaa AUC:n suurentumiseen ja eliminaation puoliintumisajan pidentymiseen. AUC:n suurentuminen ja eliminaation puoliintumisajan pidentyminen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli odotetun mukainen ottaen huomioon tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden ikä (ks. kohta 4.4).

74 hypertensiivisellä, 1 – 17 vuotiaalla lapsella (joista 34 potilasta oli 6 – 12 vuotiaita ja 28 potilasta 13 – 17 vuotiaita) on suoritettu farmakokineettinen tutkimus, jossa he saivat 1,25 – 20 mg amlodipiinia kerran tai kahdesti päivässä. Tyypillinen suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma (CL/F) oli 6 - 12 vuotiailla pojilla 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h, sekä 13 - 17 vuotiailla pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Lääkkeelle altistumisessa havaittiin suurta vaihtelevuutta yksilöiden välillä. Alle 6-vuotiaiden lasten raportoidut tiedot ovat rajallisia.

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40 - 60 %. Varovaisuutta on siksi noudatettava hoidettaessa maksan vajaatoimintapotilaita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireeni

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9 - 11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnin *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1 - 4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalini ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

Nuorilla eläimillä tehdyt eläintutkimukset

Toistuvaisannoksilla suoritetussa toksisuustutkimuksessa tutkittiin nuoria rottia aliskireeniannoksilla 30, 100 tai 300 mg/kg/päivä 4 viikkoa alkaen kahdeksannesta päivästä synnytyksen jälkeen. Annoksilla 100 ja 300 mg/kg/päivä (2,3- ja 6,8-kertainen annos (vertailuysikkönä mg/m², oletuksena 60 kg painava aikuinen potilas) verrattuna ihmiselle suositeltuun suurimpaan annokseen (maximum recommended human dose, MRHD)) havaittiin korkea akuuttia kuolleisuutta (tuntien kuluessa) ja voimakasta sairastavuutta ilman todennettua kuolinsyytä tai merkkejä ja ennakoivia oireita. Letaaliannoksen (100 mg/kg/päivä) ja annoksen, joka ei aiheuta havaittavissa olevia haittavaikutuksia (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) (30 mg/kg/päivä), välinen suhde on odottamattoman matala.

Toisessa toistuvaisannoksilla suoritetussa toksisuustutkimuksessa tutkittiin nuoria rottia aliskireeniannoksilla 30, 100 tai 300 mg/kg/päivä 8 viikon ajan alkaen 14 päivästä synnytyksen jälkeen. Annoksella 300 mg/kg/päivä (8,5-kertainen annos (vertailuysikkönä mg/m², oletuksena 60 kg painava aikuinen potilas) verrattuna ihmiselle suositeltuun suurimpaan annokseen) havaittiin viivästynyttä kuolleisuutta ilman todennettua kuolinsyytä.

Nuorilla rotilla, jotka selviytyivät, ei havaittu muutoksia käyttäytymisessä tai lisääntymiskyvyssä.

8 päivää vanhojen rottien aliskireenille altistuminen plasmasta mitattuna (AUC) oli lähes 4-kertaa korkeampi kuin 14 päivää vanhoilla rotilla aliskireeniannoksella 100 mg/kg/päivä. Plasmasta mitattu altistuminen aliskireenille oli 14 päivää vanhoilla rotilla 85–387-kertaa korkeampi kuin aikuisilla, 64 päivää vanhoilla rotilla.

Kerta-annostutkimuksessa tutkittiin 14, 21, 24, 28, 31 ja 36 päivää vanhoja nuoria rottia. Kuolleisuutta tai merkittävää toksisuutta ei havaittu. Plasmasta mitattu altistuminen oli noin 100 kertaa korkeampi 14 päivää vanhoilla rotilla ja 3 kertaa korkeampi 21 päivää vanhoilla rotilla verrattuna aikuisiin rottiiin.

Vaikutusmekanismeja selvittäneessä tutkimuksessa tutkittiin iän, aliskireenialtistuksen ja MDR1:n ja OATP2:n ilmentymisen kehittymisen suhdetta rotilla. Tulokset osoittivat, että kehittymisen yhteydessä muuttuva aliskireenialtistus korreloi yksilönkehityksessä kuljettajaproteiinien kypsyymiseen tyhjäsuolessa, maksassa, munuaisissa ja aivoissa.

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin 8-28 päivän ikäisillä rotilla laskimonsisäisen aliskireeniannoksen (3 mg/kg) jälkeen. Aliskireenin puhdistuma kasvoi ikäriippuvaisesti. Puhdistuma oli samanlainen 8 ja 14 päivän ikäisillä rotilla, mutta tämän ikäisillä rotilla puhdistuma oli vain 23% 21 päivän ikäisiin rottiiin verrattuna ja vain 16% 28 päivän ikäisiin rottiiin verrattuna.

Nämä tutkimukset osoittavat, että nuorilla rotilla suuri aliskireenialtistuminen (yli 400-kertainen 8 päivän ikäisillä verrattuna aikuisiin rottiiin) ja korkea akuuttitoksisuus johtuvat kehittymättömästä MDR1:stä. Tämä viittaa siihen, että pediatriisilla potilailla, joilla MDR1 on kehittymätön, on mahdollisuus aliskireenille ylialtistumiseen (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Amlodipiini

Amlodipiinista on runsaasti sekä kliinistä että prekliinistä turvallisuustietoa.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Rasilamlo

Prekliiniset turvallisuutta koskevat tutkimukset ovat osoittaneet aliskireenin ja amlodipiinin yhdistelmän olevan hyvin siedetty rotilla. Suun kautta annettavan lääkkeen toksisuutta selvittäneiden, 2 ja 13 viikkoa kestäneiden, rotilla suoritettujen tutkimusten tulokset olivat yhdenmukaiset niiden tulosten kanssa, jotka saatiin aliskireenilla ja amlodipiinilla yksinään käytettynä. Uutta toksisuutta tai jompaankumpaan komponenttiin liittyvän toksisuuden pahenemista ei ilmennyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/PCTFE - Alu-läpipainopakkaukset:
18 kuukautta

PA/Alu/PVC – Alu-läpipainopakkaukset:
18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/polyklooritrifluoroeteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56, 98 tablettia
Monipakkaukset, joissa 280 tablettia (20 läpipainopakkausta, joissa 14 tablettia jokaisessa)

PVC/polyklooritrifluoroeteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:
Yksittäispakkaukset, joissa 30, 90 tablettia
Kerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 56x1 tablettia
Monikerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 98x1 tablettia
(2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa)

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56 tablettia
Monipakkaukset, joissa 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa) ja 280 tablettia
(20 pakkausta, joissa 14 tablettia jokaisessa)

Kaikkia pakkauskokoja ja vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/015-028

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. huhtikuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 5 mg amlodipiinia (besylaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tumman keltainen, kupera, soikea ja viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”T11” ja toisella puolella ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rasilamlo on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan aliskireenilla tai amlodipiinilla yksinään käytettynä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi Rasilamlo-tabletti kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava vaikutus ilmenee viikon kuluessa ja on lähes maksimaalinen noin neljän viikon kuluttua. Jos verenpainetta ei ole saatu hallintaan 4 - 6 hoitoviikon jälkeen, annosta voidaan suurentaa maksimiannokseen, 300 mg aliskireenia/10 mg amlodipiinia, saakka. Annos on määritettävä yksilöllisesti, ja sitä on säädettävä potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Rasilamloa voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa poikkeuksena yhteiskäyttö angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) kanssa potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Annostus potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan aliskireeni- tai amlodipiinimonoterapialla.

Rasilamlo 300 mg/5 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan yksinomaan 300 mg:lla aliskireenia tai Rasilamlo 150 mg/5 mg:lla.

Potilaalle, joka saa annosta rajoittavia haittavaikutuksia jommastakummasta tämän yhdistelmävalmisteen komponenteista yksinään, voidaan saman verenpaineen alenemisen saavuttamiseksi vaihtaa Rasilamlo-valmiste, jossa on vähemmän haittavaikutuksia aiheuttavaa komponenttia.

Yksilöllinen annostitus kummallakin komponentilla voi olla suositeltavaa, ennen kuin siirrytään kiinteään yhdistelmävalmisteseen. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteseen voidaan harkita silloin, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista ja edellä mainittuja annostusohjeita noudatetaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² ja 59-30 ml/min/1,73 m², ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Rasiamolaa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa; näin ollen varovaisuutta on noudatettava annettaessa Rasilamolaa maksan vajaatoimintapotilaille.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Kokemusta Rasilamoln käytöstä erityisesti ≥ 75-vuotiaille potilaille on vain rajoitetusti, joten tällaisia potilaita hoidettaessa on syytä erityiseen varovaisuuteen. Suositeltu aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Rasilamoln turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Rasilamoln käyttö on vasta-aiheista alle 2-vuotiaille, eikä sitä tule käyttää 2-5 vuoden ikäisten lasten hoidossa aliskireenin ylialtistuksesta johtuvien turvallisuuteen liittyvien huolenaineiden takia (ks. kohdat 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3).

Antotapa

Suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera. Rasiamoloo tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) yhtäaikaista nauttimista tulee välttää (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, tai muille dihydropyridiini johdannaisille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
- Rasilamoln käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjän tai ATR-salpaajan kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Vaikea hypotensio.
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.
- Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkäkestoista ripulia, on Rasilamlo-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen kardiovaskulaarinen sairaus.

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Hypotensiota, synkopeetä, aivohalvauksia, hyperkalemiaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) on raportoitu näille alttiilla yksilöillä, erityisesti jos tähän järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä aliskireeniä ja ACE:n estäjää tai ATR-salpaajaa samanaikaisesti ei sen vuoksi myöskään suositella. Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

Sydämen vajaatoiminta

Kalsiumkanavan salpaajia (amlodipiini mukaan lukien) tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien tai –kuolleisuuden riskiä.

Tietoja kardiovaskulaarikuolleisuudesta ja –sairastuvuudesta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintapotilailla ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Aliskireenia tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät furosemidia tai torasemidia (ks. kohta 4.5).

Oireisen hypotension riski

Rasilamlo-hoidon aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä oireista hypotensiota seuraavissa tapauksissa:

- Potilailla, joilla on ilmeinen nestevaje tai potilailla, joilla on natriumvaje (esim. potilaat, jotka käyttävät diureetteja suurella annoksella) tai
- Aliskireenin samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien aineiden kanssa.

Neste- tai natriumvaje on hoidettava ennen Rasilamlo-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa. Lyhytaikaisissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Rasilamlo-hoitoa saaneilla, komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla hypotension ilmaantuvuus oli alhainen (0,2 %).

Munuaisten vajaatoiminta

Aliskireenia ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa verenpainetautiä sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniiniarvot naisilla $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ ja miehillä $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ ja/tai arvioitu GFR on alle $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jotka ovat aiemmin saaneet dialyysihoitoa, sairastavat nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista verenpainetautiä. Rasilamloa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Rasilamloa, kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Varovaisuutta on noudatettava, kun Rasilamloa annetaan maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisvaltimon ahtauma

Rasilamlo-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyysoireille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödemaa ilmenee, Rasilamlo-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisiin reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänielimen ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Pediatriset potilaat

Aliskireeni on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja tästä syystä aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla P-gp lääkekuljettajajärjestelmä on kehittymätön. Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää (ks. kohdat 5.2 ja 5.3). Tästä syystä Rasilamlon käyttö on vasta-aiheista alle 2-vuotiaille lapsille, eikä sitä tule käyttää 2-5 vuoden ikäisten lasten hoidossa.

Rajallista turvallisuustietoa on saatavilla farmakokineettisestä tutkimuksesta, jossa tutkittiin aliskireenihoitoa 39:llä verenvainetautiin sairastavalla 6-17-vuotiaalla lapsella (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot Rasilamlon interaktioista

Rasilamlon ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, joten tässä kappaleessa esitetään ne yhteisvaikutukset, joiden tiedetään esiintyvän Rasilamlon sisältämien yksittäisten lääkeaineiden ja muiden lääkevalmisteiden välillä.

Aliskireenin ja amlodipiinin samanaikainen anto ei terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä aiheuta merkittäviä muutoksia kummankaan lääkeaineen vakaan tilan farmakokineettisessä altistuksessa (AUC) tai huippupitoisuudessa (C_{max}).

Tiedot aliskireenin interaktioista

Vasta-aiheet yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

- *Voimakkaat P-gp estäjät*

Kerta-annoksella tehdystä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurentaa aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta noin 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

- *Hedelmämehu ja kasviuutteita sisältävät juomat*

Hedelmämehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja C_{max} :in pienenemiseen. Greippimehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Appelsiini- tai omenamehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä edellä mainitussa järjestyksessä 62 % tai 63 % annoksella 150 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että hedelmämehun ainesosat estävät ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, hedelmämehua ei tule nauttia samanaikaisesti Rasilamlon kanssa. Kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) vaikutusta aliskireenin imeytymiseen ei ole tutkittu. Orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä mahdollisesti estäviä yhdisteitä esiintyy kuitenkin laajalti hedelmissä, vihanneksissa ja muissa kasviuutteissa. Tästä syystä kasviuutteita sisältäviä juomia, mukaan lukien yrttiteet, ei tule käyttää yhtäaikaisesti Rasilamlon kanssa.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoisesto aliskireenillä, ATR-salpaajilla tai ACE:n estäjillä

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, aivohalvausten, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta

- *P-gp -yhteisvaikutukset*

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä (ks. kohta 5.2). Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, pienensi yhdessä kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin biologista hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenillä, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudos/plasma - pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudos- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp -kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

- *Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät*

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeutiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

- *Seeruminen kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet*

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta.

- *Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)*

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

- *Furosemidi ja torasemidi*

Yhtäaikaisesti suun kautta otettuna aliskireeni ja furosemidi eivät vaikuttaneet aliskireenin farmakokinetiikkaan, mutta altistuminen furosemidille väheni 20-30 % (aliskireenin vaikutusta i.m. tai i.v. annosteltuun furosemidiin ei ole tutkittu). Toistuva-annoksisen furosemidin (60 mg/vrk) ja aliskireenin (300 mg/vrk) yhtäaikaisen käytön seurauksena natriumin erittyminen virtsaan väheni 31 % ja virtsan tilavuus pieneni 24 % neljän ensimmäisen tunnin aikana pelkkään furosemidin käyttöön verrattuna. Furosemidilla ja aliskireenilla (300 mg) yhtäaikaisesti hoidettujen potilaiden keskipaino (84,6 kg) oli suurempi kuin ainoastaan furosemidia saaneiden potilaiden paino (83,4 kg). Aliskireenin 150 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä furosemidin farmakokinetiikassa ja tehossa havaittiin vähäisempiä muutoksia.

Saataavilla oleva kliininen tieto ei osoittanut torasemidia käytettävän suuremmalla annoksella yhteiskäytössä aliskireenin kanssa. Torasemidin tiedetään erittyvän munuaisten kautta orgaanisia anioneja kuljettavien proteiinien (OAT) välityksellä. Aliskireeni erittyy hyvin vähän munuaisten kautta ja vain 0,6 % aliskireeniannoksesta päätyy virtsaan oraalisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2). Aliskireenin on kuitenkin todettu olevan orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1A2 (OATP1A2) substraatti (katso yhteisvaikutus orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjien kanssa), joten on mahdollista, että aliskireeni vähentää torasemidin plasmapitoisuutta estämällä sen imeytymistä.

Aliskireenia ja suun kautta otettavaa furosemidia tai torasemidia käyttävillä potilailla furosemidi-, torasemidi- tai aliskireenihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan furosemidi- ja torasemidihoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää solunulkoisen nestetilavuuden muutokset ja mahdollinen liiallinen tilavuuskuormitus (ks. kohta 4.4).

- *Varfariini*

Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

- *Ruoka-aineinteraktiot*

Aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä olennaisesti (ks. kohta 4.2). Käytettävissä oleva kliininen tieto ei viittaa erityyppisten ruokien ja/tai juomien voimistavan tätä vaikutusta, mutta mahdollista aliskireenin hyötyosuutta laskevaa vaikutusta ei voida sulkea pois, koska sitä ei ole tutkittu. Hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien, mukaan lukien yrttiteet, yhtäaikaista nauttimista aliskireenin kanssa tulee välttää.

Yhdistelmät, joihin ei liity yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

- Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (↓ 28 %), amlodipiinin (↑ 29 %) tai simetidiinin (↑ 19 %) kanssa johti aliskireenin plasman huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna aliskireenin plasman vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenivat 50 %. Aliskireenin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen aliskireenia sisältävien tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.

- Aliskireeni voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.

- *CYP450 -yhteisvaikutukset*

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).

- *P-gp:n substraattit tai heikot estäjät*

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen aliskireenin hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (mäkikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta.

- *Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät*

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Hedelmämehu).

Tiedot amlodipiinin interaktioista

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

- *CYP3A4 -estäjät*

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

- *CYP3A4-indusoijat*

CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkiuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

- *Greippimehu*

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

- *Dantroleeni (infuusio)*

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

Amlodipiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

- Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden antihypertensiivisten lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

- Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Ei yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä tutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehille ja naisille

Rasilamloa määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille mahdollisista raskaudenaikaisista riskeistä. Siirtyminen sopivaan vaihtoehtoiseen verenpainelääkitykseen tulee tehdä ennen suunniteltua raskautta, sillä raskautta suunnittelevien naisten ei pidä käyttää Rasilamloa.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään aliskireeniä ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ja lääke on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Amlodipiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu ihmisellä. Lisääntymistutkimukset rotilla eivät antaneet viitteitä toksisuudesta lukuun ottamatta viivästyneitä ja pidentyneitä synnytyksiä 50 kertaa ihmiselle suositeltua maksimiannosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Raskauden aikainen käyttö on suositeltavaa ainoastaan kun ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja kun sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Rasilamloa ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Rasilamlo on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Jos raskaus todetaan meneillään olevan hoidon aikana, Rasilamoln käyttö tulee lopetettua mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aliskireeni ja/tai amlodipiini ihmisen rintamaitoon. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Koska tiedot aliskireenin ja amlodipiinin erittymisestä ihmisten ja eläinten rintamaitoon ovat puutteelliset/rajalliset, mahdollista riskiä vastasyntyneelle/imeväisikäiselle lapselle ei voida sulkea pois. Näin ollen imettävien äitien ei ole suositeltavaa käyttää Rasilamloa.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Rasilamlo-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rasilamoln käyttöön liittyvät kliiniset tiedot hedelmällisyydestä puuttuvat.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Rottien hedelmällisyydessä ei todettu muutoksia aliskireeniannoksin aina 250 mg/kg/vrk saakka (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on pidettävä mielessä, että Rasilamlo-valmisteen käytön aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

Amlodipiinillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiiniä käyttävät potilaat kärsivät huimauksesta, päänsärystä, väsymyksestä tai pahoinvoinnista, reaktiokyky voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla esitetty Rasilamlon turvallisuusprofiili perustuu Rasilamlolla suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin sekä yksittäisten komponenttien, aliskireenin ja amlodipiinin, tunnettuihin turvallisuusprofiileihin. Turvallisuustiedot Rasilamlon käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ovat rajalliset.

Rasilamlon yleisimmät haittavaikutukset ovat hypotensio ja perifeerinen ödeema. Rasilamlo-yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla ja amlodipiinilla) raportoituja, ja haittavaikutusten yhteenvetotaulukossa lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä Rasilamlon käytön yhteydessä.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti, ja ne esitetään siten, että yleisin haittavaikutus mainitaan ensin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Alla olevassa taulukossa esitetään Rasilamlo-yhdistelmävalmisteella sekä jommallakummalla tai molemmilla sen sisältämillä vaikuttavilla aineilla yksinään havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset, jotka on havaittu useammalla kuin yhdellä yhdistelmävalmisteen vaikuttavalla aineella, esitetään taulukossa korkeimman yleisyysluokan mukaan.

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinaiset	Leukopenia ^{am} , trombositopenia ^{am}
Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset	Anafylaktiset reaktiot ^a , yliherkkyysoireet ^a
Hyvin harvinaiset	Allergiset reaktiot ^{am}
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin harvinaiset	Hyperglykemia ^{am}
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinaiset	Unettomuus ^{am} , mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus) ^{am} , masennus ^{am}
Harvinaiset	Sekavuus ^{am}
Hermosto	
Yleiset	Uneliaisuus ^{am} , päänsärky (erityisesti hoidon alussa) ^{am}
Melko harvinaiset	Vapina ^{am} , makuhäiriöt ^{am} , pyörtyminen ^{am} , tunnottomuus ^{am} , parestesia ^{am}
Hyvin harvinaiset	Hypertonia ^{am} , perifeerinen neuropatia ^{am}
Silmät	
Melko harvinaiset	Näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen) ^{am}

Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Tinnitus ^{am}
Tunteeton	Kiertohuimaus ^a
Sydän	
Yleiset	Heitehuimaus ^{a,am} , sydämentykytys ^{a,am} , perifeerinen ödeema ^{c,a,am*}
Hyvin harvinaiset	Sydäninfarkti ^{am} , rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä) ^{am}
Verisuonisto	
Yleiset	Punastuminen ^{am} , hypotensio ^{c,a,am}
Hyvin harvinaiset	Vaskuliitti ^{am}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset	Hengenahdistus ^{a, am} , nuha ^{am} , yskä ^{a,am}
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset	Ripuli ^a , vatsakivut ^{am} , pahoinvointi ^{a,am}
Melko harvinaiset	Oksentelu ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , muutokset suolen toiminnassa (mukaan lukien ripuli ja ummetus) ^{am} , suun kuivuminen ^{am}
Hyvin harvinaiset	Pankreatiitti ^{am} , gastriitti ^{am} , ienhyperplasia ^{am}
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinaiset	Hepatiitti ^{a,am} , keltaisuus ^{a,am} , maksaentsyymiarvojen suureneminen (yleensä yhteydessä kolestaasiin) ^{am}
Yleisyys tuntematon	Maksan toimintahäiriö ^{a,**} , maksan vajaatoiminta ^{a,***}
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^a , toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ^a , suun limakalvon reaktiot ^a , ihottuma ^{a,am} , kutina ^{a,am} , urtikaria ^{a,am} , kaljuuntuminen ^{am} , purppura ^{am} , ihon vaaleneminen ^{am} , liikkahikoilu ^{am} , eksanteema ^{am}
Harvinaiset	Angioödeema ^a , eryteema ^a
Hyvin harvinaiset	<i>Erythema multiforme</i> ^{am} , hilseilevä dermatiitti ^{am} , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^{am} , Quincken ödeema ^{am} , valoherkkyys ^{am}
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu ^{a,am} , nilkkojen turvotus ^{am}
Melko harvinaiset	Lihaskivut ^{am} , lihaskouristukset ^{am} , selkäkipu ^{am}
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ^a , munuaisten toiminnan heikkeneminen ^a , virtsaamishäiriöt ^{am} , nokturia ^{am} , tiheävirtsaisuus ^{am}
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Impotenssi ^{am} , gynekomastia ^{am}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Uupumus ^{am}
Melko harvinaiset	Rintakipu ^{am} , voimattomuus ^{am} , kipu ^{am} , huonovointisuus ^{am}

Tutkimukset	
Yleiset	Hyperkalemia ^a
Melko harvinaiset	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu ^a , painon nousu ^{am} , painon lasku ^{am}
Harvinaiset	Hemoglobiinin lasku ^a , hematokriitin lasku ^a , veren kreatiniinipitoisuuden nousu ^a
Yleisyys tuntematon	Hyponatremia ^a

^c Rasilamlon käytön yhteydessä havaittu haittavaikutus

^a Aliskireenimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus

^{am} Amlodipiinimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus

* Perifeerinen ödeema on tunnettu, annoksesta riippuvainen amlodipiinin haittavaikutus, ja sitä on raportoitu myös aliskireenin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa Rasilamlolla yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli perifeerinen ödeema, jota ilmeni joko vähemmän tai yhtä paljon kuin vastaavilla amlodipiiniansioilla, mutta enemmän kuin aliskireenilla.
 ** Yksittäisiä tapauksia maksan toimintahäiriöistä, joissa kliinisiä oireita ja laboratoriolöydöksiä merkittävästä maksan vajaatoiminnasta.
 *** Mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoimintatapaus, joka raportoitiin markkinoille tulon jälkeen ja jossa syysuhdetta aliskireeniin ei voida sulkea pois.

Yksittäisiä lääkkeitä koskevat lisätiedot

Jommallakummalla yksittäisellä lääkkeineellä aikaisemmin raportoituja haittavaikutuksia voi ilmetä Rasilamlon käytön yhteydessä, vaikkei niitä olisikaan kliinisissä tutkimuksissa todettu.

Aliskireeni

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaukset:

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana ja ilmaantuvuus oli verrattavissa lumelääkkeeseen ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotus) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireeniä on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aliskireeniin liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriokokeiden tulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetautia sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aliskireeni ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikaista käyttöä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoitoa tutkittiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:llä 6-17-vuotiaalla hypertensiota sairastavalla lapsella. Tutkimuksesta saadun rajallisen turvallisuustiedon perusteella haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vakavuuden odotetaan olevan vastaava kuin aikuisilla, joilla on korkea verenpaine. Kuten myös muilla RAA-järjestelmän estäjillä, päänsärky on yleinen haittavaikutus lapsilla, joita hoidetaan aliskireenillä.

Amlodipiini

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Rasilamlon yliannoksesta ei ole kokemusta. Rasilamlon yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireeni ja amlodipiini alentavat verenpainetta.

Aliskireeniyliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Amlodipiinin osalta, käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että runsas yliannostus saattaa johtaa laajamittaiseen perifeeriseen vasodilataatioon ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinilla on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkäkestoinen systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

Hoito

Jos potilaalla Rasilamlo-yliannostuksen yhteydessä ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii kardiovaskulaarijärjestelmän tukemista (sydämen ja keuhkojen toiminnan seuranta, raajojen kohoasento sekä kiertävän nestevolyymien ja virtsan määrän tarkkailu).

Vasokonstriktorista voi olla apua verisuonten tonuksen ja verenpaineen palauttamisessa, ellei tämän käytölle ole vasta-aihetta. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi olla hyödyllinen kumotessaan kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksia.

Vatsahuuhdeltu voi olla hyödyksi joissakin tapauksissa. On osoitettu, että aktiivihiielen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiinin sitoutuessa runsaasti proteiineihin, dialyysihoidon ei odoteta olevan hyödyksi.

Hemodialyysihoidon saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoidon ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; reniinestäjät, ATC-koodi: C09XA53

Rasilamlossa on kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista hypertensiota: aliskireeni, joka kuuluu suoriin reniinestäjiin, sekä amlodipiini, joka kuuluu kalsiumkanavan salpaajiin.

Rasilamlo

Aliskireenin ja amlodipiinin yhdistelmähoidon käyttö perustuu näiden kahden lääkeaineiden erilaisiin, mutta toisiaan täydentäviin verenpainetta alentaviin vaikutuksiin. Kalsiumkanavan salpaajat vaikuttavat estämällä kalsiumin sisäänvirtauksen verisuonten seinämien sileän lihaskudoksen soluihin, jolloin sileän lihaksen supistuminen ja vasokonstriktio estyy. Reniinestäjät vaimentavat reniinin entsyymistä aktiivisuutta ja siten estävät angiotensiini II:n, eli reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) toiminnan kannalta olennaisimman molekyylin, muodostumista. Angiotensiini II aiheuttaa vasokonstriktiota sekä natriumin ja veden reabsorptiota. Näin ollen amlodipiinilla on suora vasokonstriktiota estävä ja veren virtausvastusta alentava vaikutus, kun taas aliskireeni voi myös estää vasokonstriktiota angiotensiini II:en muodostumista säätelevän vaikutuksensa kautta, mutta lisäksi se muuttaa neste- ja natriumtasapainoa siten, että normotensioon päästään helpommin. Aliskireenin ja amlodipiinin yhdistetyt vaikutukset näihin kahteen keskeiseen verenpainetta säätelevään tekijään (vasokonstriktio ja RAA-järjestelmävälitteiset hypertensiiviset vaikutukset) johtavat tehokkaampaan verenpainetta alentavaan vaikutukseen kuin mitä monoterapialla saavutetaan.

Rasilamloa on tutkittu useissa aktiivi- ja lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä pitkäaikaistutkimuksissa, joihin on osallistunut yhteensä 5 570 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta (diastolinen verenpaine välillä 90 mmHg ja 109 mmHg).

Kerran päivässä annosteltuna Rasilamlo laskee annosriippuvaisesti ja kliinisesti merkitsevästi sekä systolista että diastolista verenpainetta hypertensiivisillä potilailla, joilla verenpainetta ei saatu hallintaan käyttämällä erikseen yhdistelmän yksittäisiä lääkeaineita.

Annettaessa Rasilamloa potilaille, joiden verenpainetta ei saatu riittävästi hallintaan aliskireenillä tai amlodipiinillä, Rasilamlo saa aikaan suuremman verenpaineen laskun yhden hoitoviikon jälkeen kuin yksittäiset lääkeaineet ja lähes maksimaalinen vaikutus saavutetaan neljän hoitoviikon jälkeen.

Tutkimuksessa, johon osallistui 820 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 300 mg:lla aliskireenia, alensi aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio 300 mg/10 mg keskimääräistä systolista/diastolista verenpainetta 18,0/13,1 mmHg eli tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin aliskireeni 300 mg monoterapia. Kombinaatiohoito annoksella 300 mg/5 mg aikaansai myös tilastollisesti merkitsevästi suuremman verenpaineen laskun kuin aliskireeni 300 mg monoterapia. 584 potilaan alaryhmässä aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio laski systolista/diastolista keskimääräistä verenpainetta vielä 7,9/4,8 mmHg annoksella 300/5 mg ja 11,7/7,7 mmHg annoksella 300/10 mg verrattuna 300 mg aliskireeni-annokseen (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia, eli joilla systolisen verenpaineen ero ei ollut ≥ 10 mmHg seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Tutkimuksessa, johon osallistui 847 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 10 mg:lla amlodipiinia, alensi aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio 150 mg/10 mg keskimääräistä systolista/diastolista verenpainetta 11,0/9,0 mmHg ja kombinaatio 300 mg/10 mg 14,4/11,0 mmHg eli tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin amlodipiini 10 mg monoterapia. 549 potilaan alaryhmässä aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio laski systolista/diastolista keskimääräistä verenpainetta vielä 4,0/2,2 mmHg annoksella 150/10 mg ja 7,6/4,7 mmHg annoksella 300/10 mg verrattuna 10 mg amlodipiini-annokseen (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia, eli joilla systolisen verenpaineen ero ei ollut ≥ 10 mmHg seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Tutkimuksessa, johon osallistui 545 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 5 mg:lla amlodipiinia, alensi 150 mg aliskireeni/5 mg amlodipiini –kombinaatio enemmän verenpainetta kuin 5 mg amlodipiini yksinään.

Kahdeksan viikkoa kestäneessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, multifaktoriaalisessa tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 1 688 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta, Rasilamlo laski annoksilla 150 mg/5 mg ja 300 mg/10 mg verenpainetta annosriippuvaisesti ja kliinisesti merkittävästi. Systolinen/diastolinen verenpaine laski 20,6/14,0 mmHg ja 23,9/16,5 mmHg verrattuna 15,4/10,2 mmHg laskuun 300 mg aliskireenillä, 21,0/13,8 mmHg 10 mg amlodipiinilla ja 6,8/5,4 mmHg lumelääkkeellä. Potilaiden keskimääräinen lähtötason verenpaine oli 157,3/99,7 mmHg. Nämä tulokset olivat kaikilla annoksilla tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen ja aliskireeniin. Kombinaatiolääkityksillä aikaansaatu verenpaineen lasku säilyi koko 24 tunnin annosteluväliajan. Alaryhmässä, joka koostui 1069 potilaasta, Rasilamlo sai aikaan verenpaineen laskun (systolinen/diastolinen) välillä 20,6/13,6 mmHg ja 24,2/17,3 mmHg (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia eli systolinen verenpaine ≥ 10 mmHg joko seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Rasilamlon turvallisuutta on arvioitu yhden vuoden kestäneissä tutkimuksissa.

Rasilamlon vaikutuksia kokonais- ja kardiovaskulaarikuolleisuuteen ja kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ja kohde-elinvaurioihin ei toistaiseksi tunneta.

Rasilamloa on annettu yli 2 800 potilaalle loppuunvietyjen kliinisten tutkimusten yhteydessä, mukaan lukien 372 potilasta, jotka ovat saaneet Rasilamloa yhden vuoden tai pidempään. Haittatapahtumien kokonaisuıntıvyvyys Rasilamlolla annoksiin 300 mg/10 mg saakka on ollut samanlainen kuin komponenttien monoterapialla. Haittatapahtumien esiintymistiheydessä ei todettu yhteyttä sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun tai etniseen taustaan. Rasilamlon yhteydessä ei todettu mitään uusia, ainoastaan Rasilamloon liittyviä haittavaikutuksia komponenttien monoterapiaan liittyvien tunnettujen haittavaikutusten lisäksi. Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 1 688 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta, haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden osuus oli 1,7 % Rasilamlolla hoidetuista potilaista ja 1,5 % lumelääkettä saaneista potilaista.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetauti sairastavilla noin 50 - 80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Aliskireenin antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85 - 90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Aliskireenia on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Aliskireenilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna aliskireenin 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoidolla on tehty aliskireenin ja diureetti hydroklooritiatsidin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautiä sairastavilla pelkkää aliskireenihoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoidossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion loppusystolisen tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkittävästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyyppiin 2 diabetesta ja kroonista munuaissairautta (todettu proteuria ja/tai GFR < 60 ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaiskomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötäneet aliskireenihoidosta. Lopulliset tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,097 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95,4 % luottamusväli: 0,987, 1,218, 2-suuntainen p=0,0787). Lisäksi haittatapahtumien määrän havaittiin olleen suurempi aliskireeniä saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (38,2 % vs 30,3 %). Erityisesti munuaistoiminnan häiriöiden (14,5 % vs 12,4 %), hyperkalemian (39,1 % vs 29,0 %), hypotensioon liittyvien tapahtumien (19,9 % vs 16,3 %) ja todettujen aivohalvaus-päätetapahtumien (3,4 % vs 2,7 %) ilmaantuvuus oli lisääntynyt. Aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Konventionaaliseen hoitoon liitettyä 150 mg:n aliskireeni-annosta (annos nostettiin 300 mg:aan siedettävyyden mukaan) arvioitiin kaksoissokkoutetussa, plasebo-kontrolloidussa, satunnaistetussa tutkimuksessa 1639:llä potilaalla. Potilailla oli pienentynyt ejektiofraktio ja heidät oli otettu sairaalahoitoon akuutin sydämen vajaatoiminnan (NYHA luokitus III-IV) vuoksi. Potilaat olivat hemodynaamisesti vakaita lähtötilanteessa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaariperäinen kuolema tai sairaalahoitoon uudelleen ottaminen sydämen vajaatoiminnan vuoksi kuuden kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Toissijaiset päätetapahtumat arvioitiin 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta.

Tutkimus ei osoittanut aliskireenin liittämällä konventionaaliseen hoitoon olevan hyötyä akuutissa sydämen vajaatoiminnassa, mutta osoitti lisäävän kardiovaskulaaritapahtumien riskiä diabetespotilasryhmässä. Tutkimuksen tulokset viittasivat ei tilastollisesti merkitsevään aliskireeni-vaikutukseen riskisuhteen ollessa 0,92 (95 % luottamusväli: 0,76-1,12; p=0,41, aliskireeni vs. plasebo). Aliskireenihoitolla raportoitiin erilaisia vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta riippuen diabetes mellituksen tautitilasta. Diabetespotilaiden alaryhmässä riskisuhde oli 1,64 plasebon eduksi (95 % luottamusväli: 1,15-2,33), kun ei diabetesta sairastavien potilaiden alaryhmässä riskisuhde oli 0,69 aliskireenin eduksi (95 % luottamusväli: 0,50-0,94); interaktion p-arvo =0,0003. Hyperkalemian (20,9 % versus 17,5 %), munuaistoiminnan heikkenemisen/häiriön (16,6 % versus 12,1 %) ja hypotension (17,1 % versus 12,6 %) esiintyvyys havaittiin aliskireeniryhmässä lisääntyneen plaseboon verrattuna ja oli suurempaa diabetespotilailla.

Aliskireenin vaikutuksista sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei tällä hetkellä ole tietoa.

Pitkäaikaisesta tehosta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa.

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-aikaan.

Amlodipiini

Rasilamlon amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole.

Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt -arvoihin tai vasemman kammion loppudiasoliseen paineeseen tai volyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeeseen toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinilla on todettu edullisia vaikutuksia kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista anginaa ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kalsiumkanavan salpaajia, mukaan lukien amlodipiinia, on käytettävä varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyyppin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai <0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %), tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98 %; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja $p = 0,65$. Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkitsevästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %, $RR = 1,38$; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja $p < 0,001$). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; $RR = 0,96$; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02, $p = 0,20$.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rasilamlovalmisteiden käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa essentiaalisen hypertension osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2 - 3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät plasman huippupitoisuutta (C_{max}) 76 % ja AUC_{0-tau}-arvoa 67 % hypertensiopotilailla. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5 - 7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Kuljettajaproteiinit

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen järjestelmä, joka vaikuttaa aliskireenin imeytymiseen ruuansulatuskanavasta ja erittymisestä sappeen.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47 - 51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli: 34 - 41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähden suhteessa enemmän. 75 - 600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Vakaassa tilassa non-lineaarisuus saattaa olla vielä selkeämpi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoidon farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:lle hypertensiota sairastavalle 6-17-vuotiaalle potilaalle annettiin päivittäin 2 mg/kg tai 6 mg/kg aliskireenia rakeina (3,125 mg/tabletti). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Tämän tutkimuksen tulokset eivät viitanneet siihen, että iällä, painolla tai sukupuolella olisi merkittävää vaikutusta aliskireenin systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 4.2).

Ihmisen kudoksella tehdyn MDR1 in vitro- tutkimuksen tulokset viittaavat ikä- ja kudossuhteeseen MDR1 (P-gp) kuljetusproteiinien kehittymiseen. Yksilöiden välillä havaittu vaihtelu mRNA:n ilmentymisessä oli suurta (jopa 600-kertainen). Maksan MDR1 mRNA:n ilmentyminen oli tilastollisesti merkitsevästi matalampaa sikiöiden, vastasyntyneiden ja imeväisten (ikä korkeintaan 23 kuukautta) kudospäätteissä.

Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää. Aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla MDR1 (P-gp) järjestelmä on kehittymätön (ks. ”Kuljettajaproteiinit” yllä ja kohdat 4.2, 4.4 ja 5.3).

Amlodipiini

Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 - 12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64 - 80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja 10 % kanta-aineesta sekä 60 % metaboliiteista erittyy virtsaan.

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30 - 50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7 - 8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen.

Lineaarisuus

Amlodipiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka terapeuttisella annosvälillä 5 - 10 mg.

Aliskireeni/amlodipiini

Suun kautta tapahtuneen Rasilamlo-annostelun jälkeen on plasman huippupitoisuuden saavuttamisajan mediaani aliskireenilla 3 tuntia ja amlodipiinilla 8 tuntia. Rasilamlon imeytymisnopeus ja imeytymisen aste ovat paastotilanteessa samanlaiset kuin aliskireenilla ja amlodipiinilla yksittäin annosteltuna. Rasilamolilla ei ole tehty kevyen aterian jälkeistä biolekvivalenssitutkimusta.

Ruokailun vaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa 300 mg/10 mg:n kiinteällä kombinaatiotabletilla todettiin runsasrasvaisen vakioaterian hidastavan aliskireenin imeytymisnopeutta ja pienentävän imeytymisen astetta saman verran kuin aliskireenimonoterapian yhteydessä. Kuten monoterapiavalmisteenkin yhteydessä, ruokailulla ei ollut vaikutusta kiinteässä kombinaatiotabletissa olevan amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Ominaisuudet potilaissa

Aliskireeni

Aliskireeni on tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindexistä ja etnisestä taustasta.

AUC-arvo on 50 % suurempi vanhemmilla (> 65 vuotta) kuin nuorilla potilailla. Sukupuolella, painolla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aliskireenin farmakokinetiikkaan.

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Aliskireenia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Amlodipiini

Plasman amlodipiinihuippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika iäkkäillä ja nuorilla potilailla. Amlodipiinin puhdistuma näyttää vähenevän iäkkäillä potilailla, mikä johtaa AUC:n suurentumiseen ja eliminaation puoliintumisajan pidentymiseen. AUC:n suurentuminen ja eliminaation puoliintumisajan pidentyminen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli odotetun mukainen ottaen huomioon tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden ikä (ks. kohta 4.4).

74 hypertensiivisellä, 1 – 17 vuotiaalla lapsella (joista 34 potilasta oli 6 – 12 vuotiaita ja 28 potilasta 13 – 17 vuotiaita) on suoritettu farmakokineettinen tutkimus, jossa he saivat 1,25 – 20 mg amlodipiinia kerran tai kahdesti päivässä. Tyypillinen suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma (CL/F) oli 6 - 12 vuotiailla pojilla 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h, sekä 13 - 17 vuotiailla pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Lääkkeelle altistumisessa havaittiin suurta vaihtelevuutta yksilöiden välillä. Alle 6-vuotiaiden lasten raportoidut tiedot ovat rajallisia.

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkitsevästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40 - 60 %. Varovaisuutta on siksi noudatettava hoidettaessa maksan vajaatoimintapotilaita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireeni

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9 - 11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnin *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1 - 4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalın ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

Nuorilla eläimillä tehdyt eläintutkimukset

Toistuvaisannoksilla suoritettussa toksisuustutkimuksessa tutkittiin nuoria rottia aliskireeniannoksilla 30, 100 tai 300 mg/kg/päivä 4 viikkoa alkaen kahdeksannesta päivästä synnytyksen jälkeen. Annoksilla 100 ja 300 mg/kg/päivä (2,3- ja 6,8-kertainen annos (vertailuysikkönä mg/m², oletuksena 60 kg painava aikuinen potilas) verrattuna ihmiselle suositeltuun suurimpaan annokseen (maximum recommended human dose, MRHD)) havaittiin korkea akuuttia kuolleisuutta (tuntien kuluessa) ja voimakasta sairastavuutta ilman todennettua kuolinsyytä tai merkkejä ja ennakoivia oireita. Letaaliannoksen (100 mg/kg/päivä) ja annoksen, joka ei aiheuta havaittavissa olevia haittavaikutuksia (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) (30 mg/kg/päivä), välinen suhde on odottamattoman matala.

Toisessa toistuvaisannoksilla suoritettussa toksisuustutkimuksessa tutkittiin nuoria rottia aliskireeniannoksilla 30, 100 tai 300 mg/kg/päivä 8 viikon ajan alkaen 14 päivästä synnytyksen jälkeen. Annoksella 300 mg/kg/päivä (8,5-kertainen annos (vertailuysikkönä mg/m², oletuksena 60 kg painava aikuinen potilas) verrattuna ihmiselle suositeltuun suurimpaan annokseen) havaittiin viivästynyttä kuolleisuutta ilman todennettua kuolinsyytä.

Nuorilla rotilla, jotka selviytyivät, ei havaittu muutoksia käyttäytymisessä tai lisääntymiskyvyssä.

8 päivää vanhojen rottien aliskireenille altistuminen plasmasta mitattuna (AUC) oli lähes 4-kertaa korkeampi kuin 14 päivää vanhoilla rotilla aliskireeniannoksella 100 mg/kg/päivä. Plasmasta mitattu altistuminen aliskireenille oli 14 päivää vanhoilla rotilla 85–387-kertaa korkeampi kuin aikuisilla, 64 päivää vanhoilla rotilla.

Kerta-annostutkimuksessa tutkittiin 14, 21, 24, 28, 31 ja 36 päivää vanhoja nuoria rottia. Kuolleisuutta tai merkittävää toksisuutta ei havaittu. Plasmasta mitattu altistuminen oli noin 100 kertaa korkeampi 14 päivää vanhoilla rotilla ja 3 kertaa korkeampi 21 päivää vanhoilla rotilla verrattuna aikuisiin rottiiin.

Vaikutusmekanismia selvittäneessä tutkimuksessa tutkittiin iän, aliskireenialtistuksen ja MDR1:n ja OATP2:n ilmentymisen kehittymisen suhdetta rotilla. Tulokset osoittivat, että kehittymisen yhteydessä muuttuva aliskireenialtistus korreloi yksilönkehityksessä kuljettajaproteiinin kypsyymiseen tyhjäsuolella, maksassa, munuaisissa ja aivoissa.

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin 8-28 päivän ikäisillä rotilla laskimonsisäisen aliskireeniannoksen (3 mg/kg) jälkeen. Aliskireenin puhdistuma kasvoi ikäriippuvaisesti. Puhdistuma oli samanlainen 8 ja 14 päivän ikäisillä rotilla, mutta tämän ikäisillä rotilla puhdistuma oli vain 23% 21 päivän ikäisiin rottiiin verrattuna ja vain 16% 28 päivän ikäisiin rottiiin verrattuna.

Nämä tutkimukset osoittavat, että nuorilla rotilla suuri aliskireenialtistuminen (yli 400-kertainen 8 päivän ikäisillä verrattuna aikuisiin rottiiin) ja korkea akuuttitoksisuus johtuvat kehittymättömästä MDR1:stä. Tämä viittaa siihen, että pediatriisilla potilailla, joilla MDR1 on kehittymätön, on mahdollisuus aliskireenille ylialtistumiseen (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Amlodipiini

Amlodipiinista on runsaasti sekä kliinistä että prekliinistä turvallisuustietoa.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsiä spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostaso, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Rasilamlo

Prekliiniset turvallisuutta koskevat tutkimukset ovat osoittaneet aliskireenin ja amlodipiinin yhdistelmän olevan hyvin siedetty rotilla. Suun kautta annettavan lääkkeen toksisuutta selvittäneiden, 2 ja 13 viikkoa kestäneiden, rotilla suoritettujen tutkimusten tulokset olivat yhdenmukaiset niiden tulosten kanssa, jotka saatiin aliskireenilla ja amlodipiinilla yksinään käytettynä. Uutta toksisuutta tai jompaankumpaan komponenttiin liittyvän toksisuuden pahenemista ei ilmennyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

PVC/PCTFE - Alu-läpipainopakkaukset:

18 kuukautta

PA/Alu/PVC – Alu-läpipainopakkaukset:

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/polyklooritrifluoroeteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56, 98 tablettia

Monipakkaukset, joissa 280 tablettia (20 läpipainopakkausta, joissa 14 tablettia jokaisessa)

PVC/polyklooritrifluoroeteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 30, 90 tablettia

Kerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 56x1 tablettia

Monikerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 98x1 tablettia (2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa)

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56 tablettia
Monipakkaukset, joissa 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa) ja 280 tablettia
(20 pakkausta, joissa 14 tablettia jokaisessa)

Kaikkia pakkauskokoja ja vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/029-042

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. huhtikuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 10 mg amlodipiinia (besylaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Ruskeankeltainen, kupera, soikea ja viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”T12” ja toisella puolella ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rasilamlo on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan aliskireenilla tai amlodipiinilla yksinään käytettynä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi Rasilamlo-tabletti kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava vaikutus ilmenee viikon kuluessa ja on lähes maksimaalinen noin neljän viikon kuluttua. Jos verenpainetta ei ole saatu hallintaan 4 - 6 hoitoviikon jälkeen, annosta voidaan suurentaa maksimiannokseen, 300 mg aliskireenia/10 mg amlodipiinia, saakka. Annos on määritettävä yksilöllisesti, ja sitä on säädettävä potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Rasilamloa voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa poikkeuksena yhteiskäyttö angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjien (ACE:n estäjien) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) kanssa potilailla, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Annostus potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan aliskireeni- tai amlodipiinimonoterapialla.

Rasilamlo 300 mg/10 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan yksinomaan 300 mg:lla aliskireenia tai 10 mg:lla amlodipiinia tai Rasilamlo 150 mg/10 mg:lla tai Rasilamlo 300 mg/5 mg:lla.

Potilaalle, joka saa annosta rajoittavia haittavaikutuksia jommastakummasta tämän yhdistelmävalmisteen komponenteista yksinään, voidaan saman verenpaineen alenemisen saavuttamiseksi vaihtaa Rasilamlo-valmiste, jossa on vähemmän haittavaikutuksia aiheuttavaa komponenttia.

Yksilöllinen annostitus kummallakin komponentilla voi olla suositeltavaa, ennen kuin siirrytään kiinteään yhdistelmävalmisteseen. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteseen voidaan harkita silloin, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista ja edellä mainittuja annostusohjeita noudatetaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² ja 59-30 ml/min/1,73 m², ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Rasilamloa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa; näin ollen varovaisuutta on noudatettava annettaessa Rasilamloa maksan vajaatoimintapotilaille.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Kokemusta Rasilamlon käytöstä erityisesti ≥ 75 -vuotiaille potilaille on vain rajoitetusti, joten tällaisia potilaita hoidettaessa on syytä erityiseen varovaisuuteen. Suositeltu aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Rasilamlon turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Rasilamlon käyttö on vasta-aiheista alle 2-vuotiaille, eikä sitä tule käyttää 2-5 vuoden ikäisten lasten hoidossa aliskireenin ylialtistuksesta johtuvien turvallisuuteen liittyvien huolenaineiden takia (ks. kohdat 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3).

Antotapa

Suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera. Rasilamlo tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) yhtäaikaista nauttimista tulee välttää (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, tai muille dihydropyridiini johdannaisille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
- Rasilamlon käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjän tai ATR-salpaajan kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Vaikea hypotensio.
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.
- Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkäkestoista ripulia, on Rasilamlo-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen kardiovaskulaarinen sairaus.

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Hypotensiota, synkopeetä, aivohalvauksia, hyperkalemiaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) on raportoitu näille alttiilla yksilöillä, erityisesti jos tähän järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä aliskireeniä ja ACE:n estäjää tai ATR-salpaajaa samanaikaisesti ei sen vuoksi myöskään suositella. Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

Sydämen vajaatoiminta

Kalsiumkanavan salpaajia (amlodipiini mukaan lukien) tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien tai –kuolleisuuden riskiä.

Tietoja kardiovaskulaarikuolleisuudesta ja –sairastuvuudesta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintapotilailla ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Aliskireenia tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät furosemidia tai torasemidia (ks. kohta 4.5).

Oireisen hypotension riski

Rasilamlo-hoidon aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä oireista hypotensiota seuraavissa tapauksissa:

- Potilailla, joilla on ilmeinen nestevaje tai potilailla, joilla on natriumvaje (esim. potilaat, jotka käyttävät diureetteja suurella annoksella) tai
- Aliskireenin samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien aineiden kanssa.

Neste- tai natriumvaje on hoidettava ennen Rasilamlo-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa. Lyhytaikaisissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Rasilamlo-hoitoa saaneilla, komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla hypotension ilmaantuvuus oli alhainen (0,2 %).

Munuaisten vajaatoiminta

Aliskireenia ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa verenpainetauti sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniiniarvot naisilla $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ ja miehillä $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ ja/tai arvioitu GFR on alle $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jotka ovat aiemmin saaneet dialyysihoitoa, sairastavat nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista verenpainetauti. Rasilamloa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Rasilamloa, kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Varovaisuutta on noudatettava, kun Rasilamloa annetaan maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisvaltimon ahtauma

Rasilamlo-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Erytinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyysoireille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödemaa ilmenee, Rasilamlo-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisiin reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänielimen ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Pediatriset potilaat

Aliskireeni on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja tästä syystä aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla P-gp lääkekuljettajajärjestelmä on kehittymätön. Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää (ks. kohdat 5.2 ja 5.3). Tästä syystä Rasilamlon käyttö on vasta-aiheista alle 2-vuotiaille lapsille, eikä sitä tule käyttää 2-5 vuoden ikäisten lasten hoidossa.

Rajallista turvallisuustietoa on saatavilla farmakokineettisestä tutkimuksesta, jossa tutkittiin aliskireenihoitoa 39:llä verenvainetauti sairastavalla 6-17-vuotiaalla lapsella (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot Rasilamlon interaktioista

Rasilamlon ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, joten tässä kappaleessa esitetään ne yhteisvaikutukset, joiden tiedetään esiintyvän Rasilamlon sisältämien yksittäisten lääkeaineiden ja muiden lääkevalmisteiden välillä.

Aliskireenin ja amlodipiinin samanaikainen anto ei terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä aiheuta merkittäviä muutoksia kummankaan lääkeaineen vakaan tilan farmakokineettisessä altistuksessa (AUC) tai huippupitoisuudessa (C_{max}).

Tiedot aliskireenin interaktioista

- Voimakkaat P-gp estäjät

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurentaa aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta noin 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

- Hedelmämehu ja kasviuutteita sisältävät juomat

Hedelmämehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja C_{max} :in pienenemiseen. Greippimehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Appelsiini- tai omenamehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä edellä mainitussa järjestyksessä 62 % tai 63 % annoksella 150 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että hedelmämehun ainesosat estävät ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, hedelmämehua ei tule nauttia samanaikaisesti Rasilamlon kanssa. Kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) vaikutusta aliskireenin imeytymiseen ei ole tutkittu. Orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä mahdollisesti estäviä yhdisteitä esiintyy kuitenkin laajalti hedelmissä, vihanneksissa ja muissa kasviuutteissa. Tästä syystä kasviuutteita sisältäviä juomia, mukaan lukien yrttiteet, ei tule käyttää yhtäaikaisesti Rasilamlon kanssa.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoisesto aliskireenillä, ATR-salpaajilla tai ACE:n estäjillä

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, aivohalvausten, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta

- *P-gp -yhteisvaikutukset*

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä (ks. kohta 5.2). Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, pienensi yhdessä kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin biologista hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenillä, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosis- / plasma - pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosis- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp -kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

- *Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät*

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeutiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

- *Seeruminen kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet*

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta.

- *Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)*

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

- *Furosemidi ja torasemidi*

Yhtäaikaisesti suun kautta otettuna aliskireeni ja furosemidi eivät vaikuttaneet aliskireenin farmakokinetiikkaan, mutta altistuminen furosemidille väheni 20-30 % (aliskireenin vaikutusta i.m. tai i.v. annosteltuun furosemidiin ei ole tutkittu). Toistuva-annoksisen furosemidin (60 mg/vrk) ja aliskireenin (300 mg/vrk) yhtäaikaisen käytön seurauksena natriumin erittyminen virtsaan väheni 31 % ja virtsan tilavuus pieneni 24 % neljän ensimmäisen tunnin aikana pelkkään furosemidin käyttöön verrattuna. Furosemidilla ja aliskireenilla (300 mg) yhtäaikaisesti hoidettujen potilaiden keskipaino (84,6 kg) oli suurempi kuin ainoastaan furosemidia saaneiden potilaiden paino (83,4 kg). Aliskireenin 150 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä furosemidin farmakokinetiikassa ja tehossa havaittiin vähäisempiä muutoksia.

Saataavilla oleva kliininen tieto ei osoittanut torasemidia käytettävän suuremmalla annoksella yhteiskäytössä aliskireenin kanssa. Torasemidin tiedetään erittyvän munuaisten kautta orgaanisia anioneja kuljettavien proteiinien (OAT) välityksellä. Aliskireeni erittyy hyvin vähän munuaisten kautta ja vain 0,6 % aliskireeniannoksesta päätyy virtsaan oraalisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2). Aliskireenin on kuitenkin todettu olevan orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1A2 (OATP1A2) substraatti (katso yhteisvaikutus orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjien kanssa), joten on mahdollista, että aliskireeni vähentää torasemidin plasmapitoisuutta estämällä sen imeytymistä.

Aliskireenia ja suun kautta otettavaa furosemidia tai torasemidia käyttävillä potilailla furosemidi-, torasemidi- tai aliskireenihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan furosemidi- ja torasemidihoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää solunulkoisen nestetilavuuden muutokset ja mahdollinen liiallinen tilavuuskuormitus (ks. kohta 4.4).

- *Varfariini*

Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

- *Ruoka-aineinteraktiot*

Aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä olennaisesti (ks. kohta 4.2). Käytettävissä oleva kliininen tieto ei viittaa erityyppisten ruokien ja/tai juomien voimistavan tätä vaikutusta, mutta mahdollista aliskireenin hyötyosuutta laskevaa vaikutusta ei voida sulkea pois, koska sitä ei ole tutkittu. Hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien, mukaan lukien yrttiteet, yhtäaikaista nauttimista aliskireenin kanssa tulee välttää.

Yhdistelmät, joihin ei liity yhteisvaikutuksia

- Kliinisisä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

- Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (\downarrow 28 %), amlodipiinin (\uparrow 29 %) tai simetidiinin (\uparrow 19 %) kanssa johti aliskireenin plasman huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna aliskireenin plasman vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurensivat 50 %. Aliskireenin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen aliskireenia sisältävien tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.

- Aliskireeni voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.

- *CYP450 -yhteisvaikutukset*

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).

- *P-gp:n substraattit tai heikot estäjät*

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen aliskireenin hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (mäkikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta.

- *Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät*

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Hedelmämehu).

Tiedot amlodipiinin interaktioista

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

- *CYP3A4 -estäjät*

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

- *CYP3A4-indusoijat*

CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkiuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

- *Greippimehu*

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

- *Dantroleeni (infuusio)*

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

Amlodipiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

- Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden antihypertensiivisten lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

- Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Ei yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä tutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehille ja naisille

Rasilamloa määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille mahdollisista raskaudenaikaisista riskeistä. Siirtyminen sopivaan vaihtoehtoiseen verenpainelääkitykseen tulee tehdä ennen suunniteltua raskautta, sillä raskautta suunnittelevien naisten ei pidä käyttää Rasilamloa.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään aliskireeniä ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ja lääke on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Amlodipiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu ihmisellä. Lisääntymistutkimukset rotilla eivät antaneet viitteitä toksisuudesta lukuun ottamatta viivästyneitä ja pidentyneitä synnytyksiä 50 kertaa ihmiselle suositeltua maksimiannosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Raskauden aikainen käyttö on suositeltavaa ainoastaan kun ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja kun sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Rasilamloa ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Rasilamlo on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Jos raskaus todetaan meneillään olevan hoidon aikana, Rasilamoln käyttö tulee lopetettua mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aliskireeni ja/tai amlodipiini ihmisen rintamaitoon. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Koska tiedot aliskireenin ja amlodipiinin erittymisestä ihmisten ja eläinten rintamaitoon ovat puutteelliset/rajalliset, mahdollista riskiä vastasyntyneelle/imeväisikäiselle lapselle ei voida sulkea pois. Näin ollen imettävien äitien ei ole suositeltavaa käyttää Rasilamloa.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Rasilamlo-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rasilamoln käyttöön liittyvät kliiniset tiedot hedelmällisyydestä puuttuvat.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Rottien hedelmällisyydessä ei todettu muutoksia aliskireeniannoksin aina 250 mg/kg/vrk saakka (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on pidettävä mielessä, että Rasilamlo-valmisteen käytön aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

Amlodipiinillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiiniä käyttävät potilaat kärsivät huimauksesta, päänsärystä, väsymyksestä tai pahoinvoinnista, reaktiokyky voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla esitetty Rasilamlon turvallisuusprofiili perustuu Rasilamlolla suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin sekä yksittäisten komponenttien, aliskireenin ja amlodipiinin, tunnettuihin turvallisuusprofiileihin. Turvallisuustiedot Rasilamlon käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ovat rajalliset.

Rasilamlon yleisimmät haittavaikutukset ovat hypotensio ja perifeerinen ödeema. Rasilamlo-yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla ja amlodipiinilla) raportoituja, ja haittavaikutusten yhteenvetotaulukossa lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä Rasilamlon käytön yhteydessä.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti, ja ne esitetään siten, että yleisin haittavaikutus mainitaan ensin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Alla olevassa taulukossa esitetään Rasilamlo-yhdistelmävalmisteella sekä jommallakummalla tai molemmilla sen sisältämillä vaikuttavilla aineilla yksinään havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset, jotka on havaittu useammalla kuin yhdellä yhdistelmävalmisteen vaikuttavalla aineella, esitetään taulukossa korkeimman yleisyysluokan mukaan.

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinaiset	Leukopenia ^{am} , trombositopenia ^{am}
Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset	Anafylaktiset reaktiot ^a , yliherkkyysoireet ^a
Hyvin harvinaiset	Allergiset reaktiot ^{am}
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin harvinaiset	Hyperglykemia ^{am}
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinaiset	Unettomuus ^{am} , mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus) ^{am} , masennus ^{am}
Harvinaiset	Sekavuus ^{am}
Hermosto	
Yleiset	Uneliaisuus ^{am} , päänsärky (erityisesti hoidon alussa) ^{am}
Melko harvinaiset	Vapina ^{am} , makuhäiriöt ^{am} , pyörtyminen ^{am} , tunnettomuus ^{am} , parestesia ^{am}
Hyvin harvinaiset	Hypertonia ^{am} , perifeerinen neuropatia ^{am}
Silmät	
Melko harvinaiset	Näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen) ^{am}

Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Tinnitus ^{am}
Tuntematon	Kiertohuimaus ^a
Sydän	
Yleiset	Heitehuimaus ^{a,am} , sydämentykytys ^{a,am} , perifeerinen ödeema ^{c,a,am*}
Hyvin harvinaiset	Sydäninfarkti ^{am} , rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä) ^{am}
Verisuonisto	
Yleiset	Punastuminen ^{am} , hypotensio ^{c,a,am}
Hyvin harvinaiset	Vaskuliitti ^{am}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset	Hengenahdistus ^{a, am} , nuha ^{am} , yskä ^{a,am}
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset	Ripuli ^a , vatsakivut ^{am} , pahoinvointi ^{a,am}
Melko harvinaiset	Oksentelu ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , muutokset suolen toiminnassa (mukaan lukien ripuli ja ummetus) ^{am} , suun kuivuminen ^{am}
Hyvin harvinaiset	Pankreatiitti ^{am} , gastriitti ^{am} , ienhyperplasia ^{am}
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinaiset	Hepatiitti ^{a,am} , keltaisuus ^{a,am} , maksaentsyymiarvojen suureneminen (yleensä yhteydessä kolestaasiin) ^{am}
Yleisyys tuntematon	Maksan toimintahäiriö ^{a,**} , maksan vajaatoiminta ^{a,***}
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens- Johnsonin oireyhtymä ^a , toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ^a , suun limakalvon reaktiot ^a , ihottuma ^{a,am} , kutina ^{a,am} , urtikaria ^{a,am} , kaljuuntuminen ^{am} , purppura ^{am} , ihon vaaleneminen ^{am} , liikkahikoilu ^{am} , eksanteema ^{am}
Harvinaiset	Angioödeema ^a , eryteema ^a
Hyvin harvinaiset	<i>Erythema multiforme</i> ^{am} , hilseilevä dermatiitti ^{am} , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^{am} , Quincken ödeema ^{am} , valoherkkyys ^{am}
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu ^{a,am} , nilkkojen turvotus ^{am}
Melko harvinaiset	Lihaskivut ^{am} , lihaskouristukset ^{am} , selkäkipu ^{am}
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ^a , munuaisten toiminnan heikkeneminen ^a , virtsaamishäiriöt ^{am} , nokturia ^{am} , tiheävirtsaisuus ^{am}
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Impotenssi ^{am} , gynekomastia ^{am}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Uupumus ^{am}
Melko harvinaiset	Rintakipu ^{am} , voimattomuus ^{am} , kipu ^{am} , huonovointisuus ^{am}

Tutkimukset	
Yleiset	Hyperkalemia ^a
Melko harvinaiset	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu ^a , painon nousu ^{am} , painon lasku ^{am}
Harvinaiset	Hemoglobiinin lasku ^a , hematokriitin lasku ^a , veren kreatiniinipitoisuuden nousu ^a
Yleisyys tuntematon	Hyponatremia ^a

^c Rasilamlon käytön yhteydessä havaittu haittavaikutus

^a Aliskireenimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus

^{am} Amlodipiinimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus

* Perifeerinen ödeema on tunnettu, annoksesta riippuvainen amlodipiinin haittavaikutus, ja sitä on raportoitu myös aliskireenin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa Rasilamlolla yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli perifeerinen ödeema, jota ilmeni joko vähemmän tai yhtä paljon kuin vastaavilla amlodipiiniansioilla, mutta enemmän kuin aliskireenilla.
 ** Yksittäisiä tapauksia maksan toimintahäiriöistä, joissa kliinisiä oireita ja laboratoriolöydöksiä merkittävästä maksan vajaatoiminnasta.
 *** Mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoimintatapaus, joka raportoitiin markkinoille tulon jälkeen ja jossa syysuhdetta aliskireeniin ei voida sulkea pois.

Yksittäisiä lääkkeitä koskevat lisätiedot

Jommallakummalla yksittäisellä lääkkeineellä aikaisemmin raportoituja haittavaikutuksia voi ilmetä Rasilamlon käytön yhteydessä, vaikkei niitä olisikaan kliinisissä tutkimuksissa todettu.

Aliskireeni

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaukset:

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana ja ilmaantuvuus oli verrattavissa lumelääkkeeseen ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotus) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aliskireeniin liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriotulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetauti sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aliskireeni ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikaista käyttöä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoitoa tutkittiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:llä 6-17-vuotiaalla hypertensiota sairastavalla lapsella. Tutkimuksesta saadun rajallisen turvallisuustiedon perusteella haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vakavuuden odotetaan olevan vastaava kuin aikuisilla, joilla on korkea verenpaine. Kuten myös muilla RAA-järjestelmän estäjillä, päänsärky on yleinen haittavaikutus lapsilla, joita hoidetaan aliskireenillä.

Amlodipiini

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Rasilamlon yliannoksesta ei ole kokemusta. Rasilamlon yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireeni ja amlodipiini alentavat verenpainetta.

Aliskireeniyliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Amlodipiinin osalta, käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että runsas yliannostus saattaa johtaa laajamittaiseen perifeeriseen vasodilataatioon ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinilla on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkäkestoinen systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

Hoito

Jos potilaalla Rasilamlo-yliannostuksen yhteydessä ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii kardiovaskulaarijärjestelmän tukemista (sydämen ja keuhkojen toiminnan seuranta, raajojen kohoasento sekä kiertävän nestevolyymien ja virtsan määrän tarkkailu).

Vasokonstriktorista voi olla apua verisuonten tonuksen ja verenpaineen palauttamisessa, ellei tämän käytölle ole vasta-aihetta. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi olla hyödyllinen kumotessaan kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksia.

Vatsahuuhtelu voi olla hyödyksi joissakin tapauksissa. On osoitettu, että aktiivihiielen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiinin sitoutuessa runsaasti proteiineihin, dialyysihoidon ei odoteta olevan hyödyksi.

Hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoito ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; reniinestäjät, ATC-koodi: C09XA53

Rasilamlossa on kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista hypertensiota: aliskireeni, joka kuuluu suoriin reniinestäjiin, sekä amlodipiini, joka kuuluu kalsiumkanavan salpaajiin.

Rasilamlo

Aliskireenin ja amlodipiinin yhdistelmähoidon käyttö perustuu näiden kahden lääkeaineiden erilaisiin, mutta toisiaan täydentäviin verenpainetta alentaviin vaikutuksiin. Kalsiumkanavan salpaajat vaikuttavat estämällä kalsiumin sisäänvirtauksen verisuonten seinämien sileän lihaskudoksen soluihin, jolloin sileän lihaksen supistuminen ja vasokonstriktio estyy. Reniinestäjät vaimentavat reniinin entsyymäattista aktiivisuutta ja siten estävät angiotensiini II:n, eli reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) toiminnan kannalta olennaisimman molekyylin, muodostumista. Angiotensiini II aiheuttaa vasokonstriktiota sekä natriumin ja veden reabsorptiota. Näin ollen amlodipiinilla on suora vasokonstriktiota estävä ja veren virtausvastusta alentava vaikutus, kun taas aliskireeni voi myös estää vasokonstriktiota angiotensiini II:en muodostumista säätelevän vaikutuksensa kautta, mutta lisäksi se muuttaa neste- ja natriumtasapainoa siten, että normotensioon päästään helpommin. Aliskireenin ja amlodipiinin yhdistetyt vaikutukset näihin kahteen keskeiseen verenpainetta säätelevään tekijään (vasokonstriktio ja RAA-järjestelmävälitteiset hypertensiiviset vaikutukset) johtavat tehokkaampaan verenpainetta alentavaan vaikutukseen kuin mitä monoterapialla saavutetaan.

Rasilamloa on tutkittu useissa aktiivi- ja lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä pitkäaikaistutkimuksissa, joihin on osallistunut yhteensä 5 570 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta (diastolinen verenpaine välillä 90 mmHg ja 109 mmHg).

Kerran päivässä annosteltuna Rasilamlo laskee annosriippuvaisesti ja kliinisesti merkitsevästi sekä systolista että diastolista verenpainetta hypertensiivisillä potilailla, joilla verenpainetta ei saatu hallintaan käyttämällä erikseen yhdistelmän yksittäisiä lääkeaineita.

Annettaessa Rasilamloa potilaille, joiden verenpainetta ei saatu riittävästi hallintaan aliskireenillä tai amlodipiinillä, Rasilamlo saa aikaan suuremman verenpaineen laskun yhden hoitoviikon jälkeen kuin yksittäiset lääkeaineet ja lähes maksimaalinen vaikutus saavutetaan neljän hoitoviikon jälkeen.

Tutkimuksessa, johon osallistui 820 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 300 mg:lla aliskireenia, alensi aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio 300 mg/10 mg keskimääräistä systolista/diastolista verenpainetta 18,0/13,1 mmHg eli tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin aliskireeni 300 mg monoterapia. Kombinaatiohoito annoksella 300 mg/5 mg aikaansai myös tilastollisesti merkitsevästi suuremman verenpaineen laskun kuin aliskireeni 300 mg monoterapia. 584 potilaan alaryhmässä aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio laski systolista/diastolista keskimääräistä verenpainetta vielä 7,9/4,8 mmHg annoksella 300/5 mg ja 11,7/7,7 mmHg annoksella 300/10 mg verrattuna 300 mg aliskireeni-annokseen (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia, eli joilla systolisen verenpaineen ero ei ollut ≥ 10 mmHg seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Tutkimuksessa, johon osallistui 847 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 10 mg:lla amlodipiinia, alensi aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio 150 mg/10 mg keskimääräistä systolista/diastolista verenpainetta 11,0/9,0 mmHg ja kombinaatio 300 mg/10 mg 14,4/11,0 mmHg eli tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin amlodipiini 10 mg monoterapia. 549 potilaan alaryhmässä aliskireenin ja amlodipiinin kombinaatio laski systolista/diastolista keskimääräistä verenpainetta vielä 4,0/2,2 mmHg annoksella 150/10 mg ja 7,6/4,7 mmHg annoksella 300/10 mg verrattuna 10 mg amlodipiini-annokseen (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia, eli joilla systolisen verenpaineen ero ei ollut ≥ 10 mmHg seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Tutkimuksessa, johon osallistui 545 satunnaistettua potilasta, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 5 mg:lla amlodipiinia, alensi 150 mg aliskireeni/5 mg amlodipiini –kombinaatio enemmän verenpainetta kuin 5 mg amlodipiini yksinään.

Kahdeksan viikkoa kestäneessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, multifaktoriaalisessa tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 1 688 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta, Rasilamlo laski annoksilla 150 mg/5 mg ja 300 mg/10 mg verenpainetta annosriippuvaisesti ja kliinisesti merkittävästi. Systolinen/diastolinen verenpaine laski 20,6/14,0 mmHg ja 23,9/16,5 mmHg verrattuna 15,4/10,2 mmHg laskuun 300 mg aliskireenillä, 21,0/13,8 mmHg 10 mg amlodipiinilla ja 6,8/5,4 mmHg lumelääkkeellä. Potilaiden keskimääräinen lähtötason verenpaine oli 157,3/99,7 mmHg. Nämä tulokset olivat kaikilla annoksilla tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen ja aliskireeniin. Kombinaatiolääkityksillä aikaansaatu verenpaineen lasku säilyi koko 24 tunnin annosteluväliajan. Alaryhmässä, joka koostui 1069 potilaasta, Rasilamlo sai aikaan verenpaineen laskun (systolinen/diastolinen) välillä 20,6/13,6 mmHg ja 24,2/17,3 mmHg (tämä alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia eli systolinen verenpaine ≥ 10 mmHg joko seurannan alussa tai päätetapahtuman yhteydessä).

Rasilamlon turvallisuutta on arvioitu yhden vuoden kestäneissä tutkimuksissa.

Rasilamlon vaikutuksia kokonais- ja kardiovaskulaarikuolleisuuteen ja kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ja kohde-elinvaurioihin ei toistaiseksi tunneta.

Rasilamloa on annettu yli 2 800 potilaalle loppuunvietyjen kliinisten tutkimusten yhteydessä, mukaan lukien 372 potilasta, jotka ovat saaneet Rasilamloa yhden vuoden tai pidempään. Haittatapahtumien kokonaisuus Rasilamlolla annoksiin 300 mg/10 mg saakka on ollut samanlainen kuin komponenttien monoterapialla. Haittatapahtumien esiintymistiheydessä ei todettu yhteyttä sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun tai etniseen taustaan. Rasilamlon yhteydessä ei todettu mitään uusia, ainoastaan Rasilamloon liittyviä haittavaikutuksia komponenttien monoterapiaan liittyvien tunnettujen haittavaikutusten lisäksi. Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 1 688 lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastavaa potilasta, haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden osuus oli 1,7 % Rasilamlolla hoidetuista potilaista ja 1,5 % lumelääkettä saaneista potilaista.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetautiä sairastavilla noin 50 - 80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Aliskireenin antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85 - 90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Aliskireenia on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Aliskireenilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna aliskireenin 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoidolla on tehty aliskireenin ja diureetti hydroklooritiatsidin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatisidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyks oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriiliä (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen laskun (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautiä sairastavilla pelkkää aliskireenihoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoitossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmioistä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion loppusystolisen tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetestä ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai GFR < 60 ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaiskomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötynyt aliskireenihoidosta. Lopulliset tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,097 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95,4 % luottamusväli: 0,987, 1,218, 2-suuntainen $p=0,0787$). Lisäksi haittatapahtumien määrän havaittiin olleen suurempi aliskireeniä saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (38,2 % vs 30,3 %). Erityisesti munuaistoiminnan häiriöiden (14,5 % vs 12,4 %), hyperkalemian (39,1 % vs 29,0 %), hypotensioon liittyvien tapahtumien (19,9 % vs 16,3 %) ja todettujen aivohalvaus-päätetapahtumien (3,4 % vs 2,7 %) ilmaantuvuus oli lisääntynyt. Aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Konventionaaliseen hoitoon liitettyä 150 mg:n aliskireeni-annosta (annos nostettiin 300 mg:aan siedettävyyden mukaan) arvioitiin kaksoissokkoutetussa, plasebo-konrolloidussa, satunnaistetussa tutkimuksessa 1639:llä potilaalla. Potilailla oli pienentynyt ejektiofraktio ja heidät oli otettu sairaalahoitoon akuutin sydämen vajaatoiminnan (NYHA luokitus III-IV) vuoksi. Potilaat olivat hemodynaamisesti vakaita lähtötilanteessa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaariperäinen kuolema tai sairaalahoitoon uudelleen ottaminen sydämen vajaatoiminnan vuoksi kuuden kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Toissijaiset päätetapahtumat arvioitiin 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta.

Tutkimus ei osoittanut aliskireenin liittämällä konventionaaliseen hoitoon olevan hyötyä akuutissa sydämen vajaatoiminnassa, mutta osoitti lisäävän kardiovaskulaaritapahtumien riskiä diabetespotilasryhmässä. Tutkimuksen tulokset viittasivat ei tilastollisesti merkitsevään aliskireeni-vaikutukseen riskisuhteen ollessa 0,92 (95 % luottamusväli: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskireeni vs. plasebo). Aliskireenihoidolla raportoitiin erilaisia vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta riippuen diabetes mellituksen tautitilasta. Diabetespotilaiden alaryhmässä riskisuhte oli 1,64 plasebon eduksi (95 % luottamusväli: 1,15-2,33), kun ei diabetesta sairastavien potilaiden alaryhmässä riskisuhte oli 0,69 aliskireenin eduksi (95 % luottamusväli: 0,50-0,94); interaktion p -arvo = 0,0003. Hyperkalemian (20,9 % versus 17,5 %), munuaistoiminnan heikkenemisen/häiriön (16,6 % versus 12,1 %) ja hypotension (17,1 % versus 12,6 %) esiintyvyys havaittiin aliskireeniryhmässä lisääntyneen plaseboon verrattuna ja oli suurempaa diabetespotilailla.

Aliskireenin vaikutuksista sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei tällä hetkellä ole tietoa.

Pitkäaikaisesta tehosta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa.

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-aikaan.

Amlodipiini

Rasilamlon amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole.

Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkitsevästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt-arvoihin tai vasemman kammion loppudistoliseen paineeseen tai volyyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeeseen toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinilla on todettu edullisia vaikutuksia kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista anginaa ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kalsiumkanavan salpaajia, mukaan lukien amlodipiinia, on käytettävä varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai <0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %), tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98 %; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja $p = 0,65$. Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkitsevästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %, $RR = 1,38$; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja $p < 0,001$). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; $RR = 0,96$; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02, $p = 0,20$.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rasilamlovalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa essentiaalisen hypertension osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2 - 3 %.

Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät plasman huippupitoisuutta (C_{max}) 76 % ja AUC_{0-tau}-arvoa 67 % hypertensiopotilailla. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5 - 7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Kuljettajaproteiinit

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen järjestelmä, joka vaikuttaa aliskireenin imeytymiseen ruansulatuskanavasta ja erittymisestä sappeen.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47 - 51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli: 34 - 41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähden suhteessa enemmän. 75 - 600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Vakaassa tilassa non-lineaarisuus saattaa olla vielä selkeämpi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoidon farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:lle hypertensiota sairastavalle 6-17-vuotiaalle potilaalle annettiin päivittäin 2 mg/kg tai 6 mg/kg aliskireenia rakeina (3,125 mg/tabletti). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Tämän tutkimuksen tulokset eivät viitanneet siihen, että iällä, painolla tai sukupuolella olisi merkittävää vaikutusta aliskireenin systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 4.2).

Ihmissen kudoksella tehdyn MDR1 in vitro- tutkimuksen tulokset viittaavat ikä- ja kudossuhteeseen MDR1 (P-gp) kuljetusproteiinien kehittymiseen. Yksilöiden välillä havaittu vaihtelu mRNA:n ilmentymisessä oli suurta (jopa 600-kertainen). Maksan MDR1 mRNA:n ilmentyminen oli tilastollisesti merkitsevästi matalampaa sikiöiden, vastasyntyneiden ja imeväisten (ikä korkeintaan 23 kuukautta) kudostenäytteissä.

Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää. Aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla MDR1 (P-gp) järjestelmä on kehittymätön (ks. ”Kuljettajaproteiinit” yllä ja kohdat 4.2, 4.4 ja 5.3).

Amlodipiini

Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 - 12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64 - 80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja 10 % kanta-aineesta sekä 60 % metaboliiteista erittyy virtsaan.

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30 - 50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7 - 8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen.

Lineaarisuus

Amlodipiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka terapeuttisella annosvälillä 5 - 10 mg.

Aliskireeni/amlodipiini

Suun kautta tapahtuneen Rasilamlo-annostelun jälkeen on plasman huippupitoisuuden saavuttamisajan mediaani aliskireenilla 3 tuntia ja amlodipiinilla 8 tuntia. Rasilamlon imeytymisnopeus ja imeytymisen aste ovat paastotilanteessa samanlaiset kuin aliskireenilla ja amlodipiinilla yksittäin annosteltuna. Rasilamolilla ei ole tehty kevyen aterian jälkeistä biolekvivalenssitutkimusta.

Ruokailun vaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa 300 mg/10 mg:n kiinteällä kombinaatiotabletilla todettiin runsasrasvaisen vakioaterian hidastavan aliskireenin imeytymisnopeutta ja pienentävän imeytymisen astetta saman verran kuin aliskireenimonoterapian yhteydessä. Kuten monoterapiavalmisteenkin yhteydessä, ruokailulla ei ollut vaikutusta kiinteässä kombinaatiotabletissa olevan amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Ominaisuudet potilaissa

Aliskireeni

Aliskireeni on tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksistä ja etnisestä taustasta.

AUC-arvo on 50 % suurempi vanhemmilla (> 65 vuotta) kuin nuorilla potilailla. Sukupuolella, painolla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aliskireenin farmakokinetiikkaan.

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Aliskireenia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{\max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Amlodipiini

Plasman amlodipiinihuippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika iäkkäillä ja nuorilla potilailla. Amlodipiinin puhdistuma näyttää vähenevän iäkkäillä potilailla, mikä johtaa AUC:n suurentumiseen ja eliminaation puoliintumisajan pidentymiseen. AUC:n suurentuminen ja eliminaation puoliintumisajan pidentyminen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli odotetun mukainen ottaen huomioon tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden ikä (ks. kohta 4.4).

74 hypertensiivisellä, 1 – 17 vuotiaalla lapsella (joista 34 potilasta oli 6 – 12 vuotiaita ja 28 potilasta 13 – 17 vuotiaita) on suoritettu farmakokineettinen tutkimus, jossa he saivat 1,25 – 20 mg amlodipiinia kerran tai kahdesti päivässä. Tyypillinen suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma (CL/F) oli 6 - 12 vuotiailla pojilla 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h, sekä 13 - 17 vuotiailla pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Lääkkeelle altistumisessa havaittiin suurta vaihtelevuutta yksilöiden välillä. Alle 6-vuotiaiden lasten raportoidut tiedot ovat rajallisia.

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkitsevästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40 - 60 %. Varovaisuutta on siksi noudatettava hoidettaessa maksan vajaatoimintapotilaita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireeni

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9 - 11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnin *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1 - 4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalin ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

Nuorilla eläimillä tehdyt eläintutkimukset

Toistuvaisannoksilla suoritetussa toksisuustutkimuksessa tutkittiin nuoria rottia aliskireeniannoksilla 30, 100 tai 300 mg/kg/päivä 4 viikkoa alkaen kahdeksannesta päivästä synnytyksen jälkeen. Annoksilla 100 ja 300 mg/kg/päivä (2,3- ja 6,8-kertainen annos (vertailuyksikkönä mg/m², oletuksena 60 kg painava aikuinen potilas) verrattuna ihmiselle suositeltuun suurimpaan annokseen (maximum recommended human dose, MRHD)) havaittiin korkea akuuttia kuolleisuutta (tuntien kuluessa) ja voimakasta sairastavuutta ilman todennettua kuolinsyytä tai merkkejä ja ennakoivia oireita. Letaaliannoksen (100 mg/kg/päivä) ja annoksen, joka ei aiheuta havaittavissa olevia haittavaikutuksia (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) (30 mg/kg/päivä), välinen suhde on odottamattoman matala.

Toisessa toistuvaisannoksilla suoritetussa toksisuustutkimuksessa tutkittiin nuoria rottia aliskireeniannoksilla 30, 100 tai 300 mg/kg/päivä 8 viikon ajan alkaen 14 päivästä synnytyksen jälkeen. Annoksella 300 mg/kg/päivä (8,5-kertainen annos (vertailuyksikkönä mg/m², oletuksena 60 kg painava aikuinen potilas) verrattuna ihmiselle suositeltuun suurimpaan annokseen) havaittiin viivästynyttä kuolleisuutta ilman todennettua kuolinsyytä.

Nuorilla rotilla, jotka selviytyivät, ei havaittu muutoksia käyttäytymisessä tai lisääntymiskyvyssä.

8 päivää vanhojen rottien aliskireenille altistuminen plasmasta mitattuna (AUC) oli lähes 4-kertaa korkeampi kuin 14 päivää vanhoilla rotilla aliskireeniannoksella 100 mg/kg/päivä. Plasmasta mitattu altistuminen aliskireenille oli 14 päivää vanhoilla rotilla 85–387-kertaa korkeampi kuin aikuisilla, 64 päivää vanhoilla rotilla.

Kerta-annostutkimuksessa tutkittiin 14, 21, 24, 28, 31 ja 36 päivää vanhoja nuoria rottia. Kuolleisuutta tai merkittävää toksisuutta ei havaittu. Plasmasta mitattu altistuminen oli noin 100 kertaa korkeampi 14 päivää vanhoilla rotilla ja 3 kertaa korkeampi 21 päivää vanhoilla rotilla verrattuna aikuisiin rottiiin.

Vaikutusmekanismia selvittäneessä tutkimuksessa tutkittiin iän, aliskireenialtistuksen ja MDR1:n ja OATP2:n ilmentymisen kehittymisen suhdetta rotilla. Tulokset osoittivat, että kehittymisen yhteydessä muuttuva aliskireenialtistus korreloi yksilönkehityksessä kuljettajaproteiinien kypsymiseen tyhjäsuolella, maksassa, munuaisissa ja aivoissa.

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin 8-28 päivän ikäisillä rotilla laskimonsisäisen aliskireeniannoksen (3 mg/kg) jälkeen. Aliskireenin puhdistuma kasvoi ikäriippuvaisesti. Puhdistuma oli samanlainen 8 ja 14 päivän ikäisillä rotilla, mutta tämän ikäisillä rotilla puhdistuma oli vain 23% 21 päivän ikäisiin rottiiin verrattuna ja vain 16% 28 päivän ikäisiin rottiiin verrattuna.

Nämä tutkimukset osoittavat, että nuorilla rotilla suuri aliskireenialtistuminen (yli 400-kertainen 8 päivän ikäisillä verrattuna aikuisiin rottiiin) ja korkea akuuttitoksisuus johtuvat kehittymättömästä MDR1:stä. Tämä viittaa siihen, että pediatriisilla potilailla, joilla MDR1 on kehittymätön, on mahdollisuus aliskireenille ylialtistumiseen (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Amlodipiini

Amlodipiinista on runsaasti sekä kliinistä että prekliinistä turvallisuustietoa.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Rasilamlo

Prekliiniset turvallisuutta koskevat tutkimukset ovat osoittaneet aliskireenin ja amlodipiinin yhdistelmän olevan hyvin siedetty rotilla. Suun kautta annettavan lääkkeen toksisuutta selvittäneiden, 2 ja 13 viikkoa kestäneiden, rotilla suoritettujen tutkimusten tulokset olivat yhdenmukaiset niiden tulosten kanssa, jotka saatiin aliskireenilla ja amlodipiinilla yksinään käytettynä. Uutta toksisuutta tai jompaankumpaan komponenttiin liittyvän toksisuuden pahenemista ei ilmennyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste
Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/PCTFE - Alu-läpipainopakkaukset:
18 kuukautta

PA/Alu/PVC – Alu-läpipainopakkaukset:
18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/polyklooritrifluoroeteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56, 98 tablettia
Monipakkaukset, joissa 280 tablettia (20 läpipainopakkausta, joissa 14 tablettia jokaisessa)

PVC/polyklooritrifluoroeteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:
Yksittäispakkaukset, joissa 30, 90 tablettia
Kerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 56x1 tablettia
Monikerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 98x1 tablettia
(2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa)

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56 tablettia
Monipakkaukset, joissa 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa) ja 280 tablettia
(20 pakkausta, joissa 14 tablettia jokaisessa)

Kaikkia pakkauskokoja ja vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/043-056

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. huhtikuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄISPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO/KERTA-ANNOSPAKKAUKSEN
PAHVIKOTELO (annoksittain perforoidut läpipainolevyt)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
56x1 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/001	14 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/010	14 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/002	28 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/011	28 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/003	30 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/004	56 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/012	56 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/007	56x1 tablettia (PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/686/005	90 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset)
EU/1/11/686/006	98 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Kahdesta 49 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Kahdesta 49x1 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Kahdestakymmenestä 14 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/013	98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/008	98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/686/009	280 tablettia (20x14, PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/014	280 tablettia (20x14, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (BLUE BOX –TEKSTILLÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).
280 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/013	98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/008	98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/686/009	280 tablettia (20x14, PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/014	280 tablettia (20x14, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)
VAIN KALENTERIPAKKAUKSET**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ANNOKSITTAIN PERFOROIDUT LÄPIPAINOLEVYT (PCTFE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄISPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO/KERTA-ANNOSPAKKAUKSEN
PAHVIKOTELO (annoksittain perforoidut läpipainolevyt)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
56x1 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/015	14 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/024	14 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/016	28 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/025	28 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/017	30 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/018	56 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/026	56 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/021	56x1 tablettia (PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/686/019	90 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset)
EU/1/11/686/020	98 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Kahdesta 49 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Kahdesta 49x1 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Kahdestakymmenestä 14 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/027	98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/022	98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/686/023	280 tablettia (20x14, PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/028	280 tablettia (20x14, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (BLUE BOX –TEKSTILLÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).
280 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/027	98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/022	98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/686/023	280 tablettia (20x14, PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/028	280 tablettia (20x14, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)
VAIN KALENTERIPAKKAUKSET**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOKSITTAIN PERFOROIDUT LÄPIPAINOLEVYT (PCTFE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄISPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO/KERTA-ANNOSPAKKAUKSEN
PAHVIKOTELO (annoksittain perforoidut läpipainolevyt)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
56x1 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/029	14 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/038	14 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/030	28 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/039	28 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/031	30 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/032	56 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/040	56 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/035	56x1 tablettia (PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/686/033	90 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset)
EU/1/11/686/034	98 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Kahdesta 49 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Kahdesta 49x1 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Kahdestakymmenestä 14 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/041

EU/1/11/686/036

EU/1/11/686/037

EU/1/11/686/042

98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)

280 tablettia (20x14, PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)

280 tablettia (20x14, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (BLUE BOX –TEKSTILLÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).
280 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/041

98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

EU/1/11/686/036

98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)

EU/1/11/686/037

280 tablettia (20x14, PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)

EU/1/11/686/042

280 tablettia (20x14, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)
VAIN KALENTERIPAKKAUKSET**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOKSITTAIN PERFOROIDUT LÄPIPAINOLEVYT (PCTFE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄISPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO/KERTA-ANNOSPAKKAUKSEN
PAHVIKOTELO (annoksittain perforoidut läpipainolevyt)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
56x1 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/043	14 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/052	14 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/044	28 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/053	28 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/045	30 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/046	56 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/054	56 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/686/049	56x1 tablettia (PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/686/047	90 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset)
EU/1/11/686/048	98 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Kahdesta 49 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Kahdesta 49x1 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Kahdestakymmenestä 14 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/055

EU/1/11/686/050

EU/1/11/686/051

EU/1/11/686/056

98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)

280 tablettia (20x14, PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)

280 tablettia (20x14, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (BLUE BOX –TEKSTILLÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina) ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).
280 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/686/055

EU/1/11/686/050

EU/1/11/686/051

EU/1/11/686/056

98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)

280 tablettia (20x14, PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)

280 tablettia (20x14, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)
VAIN KALENTERIPAKKAUKSET**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOKSITTAIN PERFOROIDUT LÄPIPAINOLEVYT (PCTFE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rasilamlo 150 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Rasilamlo 150 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Rasilamlo 300 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Rasilamlo 300 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rasilamlo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasilamloa
3. Miten Rasilamloa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rasilamolon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rasilamlo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Rasilamlo on

Rasilamlo sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, aliskireenia ja amlodipiinia. Nämä molemmat aineet auttavat alentamaan korkeaa verenpainetta (hypertensio).

Aliskireeni on reniinestäjä. Se vähentää elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II supistaa verisuonia, ja nostaa siten verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän vähentäminen mahdollistaa verisuonten rentoutumisen, mikä alentaa verenpainetta.

Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Nämä ovat lääkkeitä, jotka auttavat alentamaan korkeaa verenpainetta. Amlodipiini laajentaa ja rentouttaa verisuonia, jonka seurauksena verenpaine laskee.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaalkiksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

Mihin Rasilamloa käytetään

Rasilamloa käytetään korkean verenpaineen hoitoon sellaisille aikuisille potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan aliskireenilla tai amlodipiinilla yksinään käytettynä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasilamloa

Älä käytä Rasilamloa

- jos olet allerginen aliskireenille tai amlodipiinille, tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai muille dihydropyridiinijohdannaisille (eli kalsiumkanavan salpaajille).
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia
 - perinnöllinen angioödeema
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- jos olet kolmannella - yhdeksännellä kuukaudella raskaana.
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeitä
 - siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihotulehduksen hoitoon)
 - itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
 - kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettulla lääkkeellä, joka kuuluu jompaankumpaan seuraavista lääkeluokista:
 - angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä, esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili tai
 - angiotensiini II -reseptorin salpaaja, esimerkiksi valsartaani, telmisartaani, ibersartaani.
- jos potilas on alle 2-vuotias.
- jos sinulla hyvin alhainen verenpaine.
- jos kärsit sokista, mukaan lukien sydänperäisestä sokista.
- jos sinulla on sydämen aorttaläpän ahtauma (aorttastenoosi).
- jos sinulla on sydäninfarktin jälkeinen sydämen vajaatoiminta.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä ota Rasilamloa vaan keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Rasilamloa

- jos kärsit oksentelusta tai ripulista, tai jos käytät diureetteja (lääkkeitä, jotka lisäävät elimistösi tuottaman virtsan määrää).
- jos olet jo kokenut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta Rasilamlon käyttö ja ota yhteys lääkäriin.
- jos otat korkean verenpaineen hoitoon käytettävää lääkettä, joka kuuluu kumpaan tahansa seuraavista luokista:
 - angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä, esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili tai
 - angiotensiini II -reseptorin salpaaja, esimerkiksi valsartaani, telmisartaani, ibersartaani.
- jos sinulla on diabetes (korkea verensokeri).
- jos sinulla on sydänvaivoja.
- jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.
- jos virtsasi määrä on huomattavasti vähentynyt 24 tunniksi tai sitä pidemmäksi ajaksi ja/tai jos sinulla on jokin vaikea munuaisvaiva (esim. jos tarvitset dialyysihoitoa) tai jos munuaiseesi verta vievä valtimo on ahtautunut osittain tai kokonaan.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko Rasilamlo sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos sinulla on jokin maksavaiva (maksan vajaatoiminta).
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma (toiseen tai molempiin munuaisiin vievien verisuonten kaventumat).
- jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöön).

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa ”Älä käytä Rasilamloa” olevat tiedot.

Lapset ja nuoret

Rasilamlo on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

Rasilamloa ei saa käyttää alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon. Sitä ei tule käyttää 2-5-vuotiaiden lasten hoitoon, eikä sitä suositella käytettäväksi 6-17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

Iäkkäät henkilöt

Suurimmalla osalla 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista 300 mg:n aliskireeni-annos ei osoita lisähyötyä verenpaineen laskussa verrattuna 150 mg:n annokseen.

Muut lääkevalmisteet ja Rasilamlo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- angiotensiini II -reseptorin salpaaja tai angiotensiinikonvertaasientsyymiin estäjä (katso tietoja myös kohdista ”Älä ota Rasilamloa” ja ”Varoitukset ja varotoimet”)
- verenpaineen alentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä; diureetit (lääkkeitä, jotka lisäävät tuottamasi virtsan määrää), etenkin kaliumia säästävät lääkkeet; kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet tai hepariini
- ketokonatsoli, joka on sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettu lääke
- verapamiilia, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli raskausrintakivun hoitoon
- klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, jotka ovat infektioiden hoitoon tarkoitettuja antibiootteja
- amiodaroni, jota käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- atorvastatiini, jota käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- furosemidi tai torasemidi, jotka kuuluvat diureeteiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään, ja joita käytetään lisäämään virtsaneritystä sekä tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminta) tai turvotuksen hoitoon
- epilepsia-lääkkeet (esim. karbamatsipiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni)
- rifampisiini, jota käytetään infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon
- mäkikuisma (*hypericum perforatum*), joka on mielialan kohentamiseen käytettävä kasvirohdos
- tietyn tyyppiset kipulääkkeet, ns. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) (käytetään etenkin yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa)
- diltiatseemi, jota käytetään sydänvaivojen hoitoon
- ritonaviiri, jota käytetään virusinfektioiden hoitoon.

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostasi ja/tai huolehtimaan muista varotoimista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- furosemidi tai torasemidi, jotka ovat diureetteihin eli nesteenpoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita käytetään lisäämään virtsaneritystä, ja joita lisäksi käytetään tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminnan) tai edeeman (turvotuksen) hoitoon
- tietyt infektioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, kuten ketokonatsoli.

Rasilamlo ruuan ja juoman kanssa

Vältä lääkkeen ottamista yhtäaikaan hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) kanssa.

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos imetät (ks. kohta ”Älä ota Rasilamlo-valmistetta”). Jos tulet raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin.

Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Rasilamlon käytön, ennen raskautta ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Rasilamlon sijasta. Rasilamloa ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Rasilamlon käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt ennenaikaisesti.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Amlodipiini, joka on yksi Rasilamlon sisältämistä vaikuttavista aineista, voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Älä aja autoa äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos koet tällaisia oireita.

3. Miten Rasilamloa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt äläkä ylitä suositeltua annosta. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen Rasilamlo-annos on yksi tabletti päivässä.

Lääkkeen vaikutus verenpaineen on havaittavissa yhden viikon kuluessa, ja suurin vaikutus saavutetaan noin neljän viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Jos verenpainettasi ei saada hallintaan 4 - 6 viikon kuluessa, lääkäri saattaa muuttaa annostustasi.

Lääkkeenottotapa

Niele tabletti kokonaisuena pienen vesimäärän kanssa. Sinun tulee ottaa tämä lääke kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Vältä lääkkeen ottamista yhtäaikaan hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) kanssa. Lääkärisi saattaa joutua hoidon aikana muuttamaan annostasi verenpaineesi perusteella.

Jos otat enemmän Rasilamloa kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Rasilamlo-tablettia, keskustele heti asiasta lääkärin kanssa. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Rasilamloa

Jos unohdat yhden annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos muistat unohtamasi annoksen vasta seuraavana päivänä, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. **Älä ota** kaksinkertaista annosta (kaksi tablettia yhtä aikaa) korvataksesi unohtamasi tabletin

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä vaikka tuntisitkin voitisi hyväksi, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Monet verenpainepotilaat eivät huomaa korkean verenpaineen aiheuttavan mitään oireita. Olo voi tuntua täysin normaalilta. On hyvin tärkeää ottaa lääkettä täsmälleen lääkärin ohjeiden mukaan, jotta hoitotulos on mahdollisimman hyvä ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärin vastaanotolla sovitusasi, vaikka tuntisitkin voitisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Liian alhaiseen verenpaineeseen liittyvää pyörtymistä ja/tai pyöräyttävää tunnetta voi ilmetä Rasilamlo-hoidon alussa. Jos koet näitä haittavaikutuksia, kerro niistä **välittömästi** lääkärille.

Kuten aina kahden vaikuttavan aineen yhdistelmää käytettäessä, myös kummankin vaikuttavan aineen erikseen käytettynä aiheuttamat haittavaikutukset ovat mahdollisia. Jommallakummalla Rasilamlo-valmisteen sisältämällä vaikuttavalla aineella (aliskireenilla tai amlodipiinilla) aiemmin ilmoitetut ja alla olevassa luettelossa mainitut haittavaikutukset ovat mahdollisia Rasilamlo-hoidon yhteydessä.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia:

Muutamit potilaat ovat kokeneet seuraavia vakavia haittavaikutuksia. **Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet jotain seuraavista oireista:**

- Vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutuminen, kuume) (*melko harvinainen: tätä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta*).
- Vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla ihottumat, kutina; kasvojen, huulten tai kielen turvotus; hengitysvaikeudet, huimaus (*harvinainen: tätä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta*).
- Pahoinvointi, ruokahalun väheneminen, virtsan tummuminen tai ihon ja silmien kellastuminen (saattavat olla merkkejä maksan toimintahäiriöstä) (*yleisyys tuntematon*).

Muita mahdollisia haittavaikutuksia voivat olla:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä):

- alhainen verenpaine
- turvotus, mukaan lukien käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (perifeerinen ödeema)
- ripuli
- nivelkipu
- kohonnut kaliumpitoisuus veressä
- heitehuimaus
- uneliaisuus
- päänsärky
- kuumat aallot
- vatsakivut
- pahoinvointi
- väsymys
- sydämentykytys (sydämensykkeen tiedostaminen)

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta):

- ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla)
- munuaisvaivat mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä)
- vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutuminen, kuume)
- yskä
- kutina
- ihottuma (mukaan lukien kutiava ihottuma ja nokkosihottuma)
- maksaentsyymiarvojen nousu
- unettomuus

- mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus)
- masennus
- vapina
- makuaistimusten muutokset
- äkillinen ja tilapäinen tajunnanmenetys
- ihon herkkyyden heikkeneminen
- pistely tai tunnottomuus
- näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen)
- korvien soiminen
- hengenahdistus
- vuotava nenä
- oksentelu
- ruokailun jälkeiset vatsavaivat
- suolen toiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
- kuiva suu
- hiustenlähtö
- sinipunaiset täplät ihossa
- ihon värjäytyminen
- liihakiloilu
- yleistynyt ihottuma
- lihaskipu
- lihaskouristukset
- selkäkipu
- virtsaamishäiriöt
- tihentynyt virtsaamistarve yöllä
- tihentynyt virtsaamistarve
- impotenssi
- rintojen suureneminen miehillä
- rintakipu
- voimattomuus
- kipu
- huonovointisuus
- painon nousu
- painon lasku

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta):

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys) ja angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotusta, heitehuimaus)
- veren kreatiinipitoisuuden nousu
- ihon punoitus (eryteema)
- sekavuus

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta):

- veren valkosolujen ja verihiutaleiden alhainen määrä
- korkeat verensokeriarvot
- lisääntynyt lihasjäykkyys ja lihasten venyvyyden puute
- sormien ja varpaiden puutumiset tai pistelyt yhdessä polttavan tunteen kanssa
- sydänkohtaus
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- verisuonitulehdus
- vaikea ylävatsakipu
- mahatulehdus
- verenvuodot, arat tai suurentuneet ikenet
- maksatulehdus
- poikkeavat maksan toimintakoetulokset
- ihoreaktiot, joihin liittyy ihon punoitusta ja kuoriutumista sekä rakkuloiden ilmaantumista huuliin, silmiin tai suuhun
- kuiva iho, ihottuma, kutiava ihottuma
- hilseilevä ihottuma
- ihottuma, ihon punoitus; rakkulat huulissa, silmissä tai suussa; ihon kuoriutuminen, kuume
- turvotus lähinnä kasvoissa tai kurkussa
- ihon lisääntynyt herkkyys auringolle

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- heitehuimaus, johon liittyy pyörimisen tunne
- veren alhainen natriumpitoisuus

Ota yhteys lääkäriin, jos jokin edellä mainituista haittavaikutuksista on vaikea. Saatat joutua keskeyttämään Rasilamlo-hoidon.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rasilamlon säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulko- ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rasilamlo sisältää

- Jokainen Rasilamlo 150 mg/5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 5 mg amlodipiinia (besylaattina). Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli, talkki, keltainen rautaoksidi (E 172) ja punainen rautaoksidi (E 172).

- Jokainen Rasilamlo 150 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 10 mg amlodipiinia (besylaattina). Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli, talkki ja keltainen rautaoksidi (E 172).
- Jokainen Rasilamlo 300 mg/5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 5 mg amlodipiinia (besylaattina). Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli, talkki ja keltainen rautaoksidi (E 172).
- Jokainen Rasilamlo 300 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 10 mg amlodipiinia (besylaattina). Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, makrogoli, talkki ja keltainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Rasilamlo 150 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, kuperia, soikeita ja viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu ”T2” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasilamlo 150 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, kuperia, soikeita ja viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu ”T7” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasilamlo 300 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat tumman keltaisia, kuperia, soikeita ja viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu ”T11” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasilamlo 300 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeankeltaisia, kuperia, soikeita ja viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu ”T12” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasilamloa on saatavana pakkauksina, jotka sisältävät 14, 28, 56 tai 98 tablettia (kalenteripakkaus), 30 tai 90 tablettia (tavallinen läpipainopakkaus) ja 56x1 tablettia (perforoitu annoksittain irrotettaviksi).

Lääkettä on myös olemassa 98 tablettia (kaksi 49 tabletin pakkausta) ja 280 tablettia (20 pakkausta, joissa 14 tablettia jokaisessa) sisältävinä monikalenteriläpipainopakkausina ja 98x1 tabletin (kaksi 49x1 tablettia sisältävää pakkausta) pakkauksina, jotka on perforoitu annoksittain irrotettaviksi.

Kaikkia pakkauskoostoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET, JOIDEN PERUSTEELLA
SUOSITELLAAN MYYNTILUVAN EHTOJEN MUUTTAMISTA**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt aliskireenia / aliskireenia, amlodipiiniä / aliskireenia, hydroklooritiatsidia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Raportoinnin aikana markkinoille tulon jälkeen saadussa aineistossa havaitut vakavat ja ei-vakavat haittavaikutustapaukset liittyen hyponatremiaan herättivät huolen, joka johti myyntiluvan haltijan tekemän kumulatiivisen katsausarvion jättämiseen lääkeviranomaiselle. Katsaus sisälsi 187 tapausta, joista 57 oli riittävän hyvin dokumentoitu. Näistä 57 tapauksesta 8 tapauksessa kausaalista suhdetta ei voitu sulkea pois. Kausalisuutta ei voitu myöskään sulkea pois 3 muussa tapauksessa, joissa vakavan hyponatremian yhteydessä havaittiin neurologisia oireita kuten aivoedeemaa tai merkittävää sekavuutta ja isoaivojen edeemaa.

Myyntiluvan haltija jätti lääkeviranomaiselle analyysin, joka sisälsi 1407 hengenahdistustapausta. Näistä tapauksista 13 oli positiivisia kun altistus lopetettiin ("dechallenge") ja 3 positiivisia kun altistus aloitettiin uudestaan ("rechallenge"). PRAC pitää näitä dechallenge- ja rechallenge-tapauksia tärkeänä kausalisuustietona, joka osaltaan vahvistaa turvallisuussignaalin.

Tästä syystä, aliskireenista / aliskireenista, amlodipiinistä / aliskireenista, hydroklooritiatsidista saatavilla olevan tiedon perusteella PRAC katsoo valmistetietoon tehtävien muutosten olevan aiheellisia. CHMP hyväksyy PRAC:n tekemät tieteelliset johtopäätelmät.

Myyntiluvan ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Aliskireenia / aliskireenia, amlodipiiniä / aliskireenia, hydroklooritiatsidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että aliskireenia / aliskireenia, amlodipiiniä / aliskireenia, hydroklooritiatsidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuisa edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan ehtojen muuttamista.