

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetložuta, konveksna, ovalna tableta s kosim rubovima, s utisnutom oznakom „T2“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rasilamlo je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran primjenom aliskirena ili amlodipina zasebno.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Rasilamlo je jedna tableta na dan.

Antihipertenzivni učinak se očituje unutar 1 tjedna, dok se gotovo maksimalni učinak postiže nakon otprilike 4 tjedna. Ako krvni tlak ostane nekontroliran nakon 4 do 6 tjedana terapije, dozu se može titirati do najviše 300 mg aliskirena/10 mg amlodipina. Dozu se mora individualizirati i prilagoditi prema kliničkom odgovoru bolesnika.

Rasilamlo se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekovima izuzimajući primjenu u kombinaciji s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) ili blokatorima receptora angiotenzina II (ARB) u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Doziranje u bolesnika neodgovarajuće kontroliranih monoterapijom aliskirenom ili amlodipinom
Rasilamlo 150 mg/5 mg se može primjeniti u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo aliskirenom 150 mg ili amlodipinom 5 mg.

Bolesnik koji tijekom terapije jednom od komponenti osjeti nuspojave zbog kojih je potrebno ograničiti dozu te komponente, može se prebaciti na Rasilamlo, koji sadrži nižu dozu te komponente, i postići sličan učinak na sniženja krvnog tlaka.

Prije prelaska na fiksnu kombinaciju doza preporučuje se individualno titriranje doze sa svakom od dvije komponente. Kada je klinički opravdano i u skladu s gore navedenim doziranjem, može se uzeti u obzir direktni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba početne doze (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² i 59-30 ml/min/1,73 m², vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Rasilamlo se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Oštećenje jetrene funkcije

Preporučena doziranja amlodipina nisu utvrđena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, stoga je nužan oprez kod primjene lijeka Rasilamlo bolesnicima s oštećenjem jetre.

Starije osobe (više od 65 godina)

Iskustva s primjenom lijeka Rasilamlo, osobito u bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih, ograničena su. Stoga je nužan osobit oprez u ovih bolesnika. Preporučena početna doza aliskirena u starijih bolesnika je 150 mg. S povećanjem doze na 300 mg u većine starijih bolesnika nije opaženo klinički značajno dodatno sniženje krvnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rasilamlo u djece u dobi do nenavršenih 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Rasilamlo je kontraindiciran u djece od rođenja do nenavršene 2 godine i ne bi se smio koristiti u djece u dobi od 2 do nenavršenih 6 godina zbog sigurnosnih problema uzrokovanih potencijalnom prekomjernom izloženošću aliskirenu (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 5.2, i 5.3).

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Tablete trebaju biti progutane cijele uz malo vode. Rasilamlo treba uzimati s laganim obrokom jednom na dan, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Treba izbjegavati istodobno uzimanje voćnog soka i/ili napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili drugih derivata dihidropiridina.
- Anamneza angioedema s aliskirenom.
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).
- Kontraindicirana je istodobna primjena aliskirena s ciklosporinom i itraconazolom, dva visoko potentna inhibitora P-glikoproteina (P-gp), i drugim potentnim P-gp inhibitorima (npr. kinidin) (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena lijeka Rasilamlo s ACEI-ima ili ARB-ima kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. aortalna stenoza visokog stupnja).
- Hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.
- Djeca od rođenja do nenavršene 2 godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

U slučaju teškog i ustrajnog proljeva potrebno je prekinuti terapiju lijekom Rasilamlo (vidjeti dio 4.8).

Kao i kod svakog drugog antihipertenzivnog lijeka pretjerano sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u bolesnika u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Hipotenzija, sinkopa, moždani udar, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) zabilježeni su u osjetljivih pojedinaca, osobito ako su se kombinirali lijekovi koji utječu na taj sustav (vidjeti dio 5.1). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranjem aliskirena s ACEI-om ili ARB-om. Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

Zatajenje srca

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Nema dostupnih podataka o kardiovaskularnoj smrtnosti i pobolu u bolesnika sa zatajenjem srca (vidjeti dio 5.1).

Aliskiren treba oprezno primjenjivati u bolesnika sa zatajenjem srca koji se liječe furosemidom ili torasemidom (vidjeti dio 4.5).

Rizik od simptomatske hipotenzije

Simptomatska hipotenzija se može pojaviti na početku liječenja lijekom Rasilamlo u sljedećim slučajevima:

- u bolesnika sa izrazito smanjenim volumenom tekućine ili bolesnika sa sniženom razinom natrija (npr. u onih koji primaju visoke doze diuretika) ili
- istodobna primjena aliskirena s drugim lijekovima koji djeluju na RAAS.

Volumen tekućine ili razina natrija se treba ispraviti prije primjene lijeka Rasilamlo ili, liječenje treba započeti uz pomni nadzor liječnika. U bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenom Rasilamlom u kratkotrajnim kontroliranim ispitivanjima incidencija hipotenzije bila je niska (0,2%).

Oštećenje bubrežne funkcije

U kliničkim ispitivanjima aliskiren nije ispitivan u hipertenzivnih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (kreatinin u serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ili $1,70 \text{ mg/dl}$ u žena, te $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ili $2,00 \text{ mg/dl}$ u muškaraca i/ili procijenjena brzina glomerularne filtracije (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dijalizom, nefrotskim sindromom ili renovaskularnom hipertenzijom u anamnezi. Rasilamlo se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin -aldosteron sustav, nužan je oprez kada se Rasilamlo daje u stanjima s predispozicijom za disfunkciju bubrega kao što su hipovolemija (npr. zbog gubitka krvi, teškog ili produljenog proljeva, produljenog povraćanja, itd), bolest srca, bolest jetre, šećerna bolest ili bolest bubrega. Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika koji su primali aliskiren prijavljeno je akutno zatajenje bubrega, reverzibilno nakon prekida liječenja. U slučaju pojave bilo kojih znakova zatajenja bubrega primjenu aliskirena treba odmah prekinuti.

Nakon stavljanja aliskirena u promet zabilježene su povišene vrijednosti kalija u serumu, što može biti dodatno potaknuto istodobnom uporabom drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili nesteroidnih prouupalnih lijekova (NSAID-a). U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužno potrebnom, savjetuje se periodička provjera funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu.

Oštećenje funkcije jetre

Poluvijek amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre; a preporuke za doziranje nisu utvrđene. Rasilamlo se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i s drugim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika sa aortalnom ili mitralnom stenozom, ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Stenoza bubrežne arterije

Nisu dostupni kontrolirani klinički podaci o primjeni lijeka Rasilamlo u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije, ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega. Međutim, kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteron sustav, postoji povećan rizik od insuficijencije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, kada se bolesnici sa stenozom bubrežne arterije liječe aliskirenom. Stoga je nužan oprez u tih bolesnika. U slučaju zatajenja bubrega liječenje se mora prekinuti.

Anafilaktičke reakcije i angioedem

Nakon stavljanja lijeka u promet opažene su anafilaktičke reakcije tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dio 4.8). Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteron sustav, angioedem ili simptomi koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) prijavljeni su u bolesnika liječenih aliskirenom.

Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem, čija je pojava u nekim slučajevima nastupila nakon primjene drugih lijekova koji mogu uzrokovati angioedem, uključujući blokatore RAAS-a (inhibitori angiotenzin – konvertirajućeg enzima ili blokatori receptora angiotenzina) (vidjeti dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni angioedem ili angioedemu slične reakcije kada se aliskiren primjenjivao istodobno sa ACEI-ima i/ili ARB-ima (vidjeti dio 4.8).

Potreban je poseban oprez u bolesnika sa sklonošću preosjetljivosti.

Bolesnici s angioedemom u anamnezi mogli bi imati povećani rizik pojave angioedema tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Stoga je nužan oprez pri propisivanju aliskirena bolesnicima s angioedemom u anamnezi i te bolesnike je potrebno vrlo pažljivo pratiti tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8), a osobito na početku liječenja.

Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili angioedem, primjenu Rasilamlo treba odmah prekinuti i omogućiti odgovarajuću terapiju i praćenje dok ne dođe do potpunog i trajnog nestanka znakova i simptoma. Bolesnici trebaju biti obaviješteni da prijave liječniku bilo koje znakove koji upućuju na alergijske reakcije, osobito teškoće pri disanju ili gutanju, oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica ili jezika. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan mora se primijeniti adrenalin. Osim toga, potrebno je omogućiti mjere neophodne za održavanje dišnih puteva bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Aliskiren je supstrat *P-glikoproteina* (P-gp) pa u djece s nezrelim sustavom prijenosa lijekova P-gp-om postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu. Dob u kojoj sustav prijenosa sazrijeva ne može se utvrditi (vidjeti dijelove 5.2 i 5.3). Stoga je Rasilamlo kontraindiciran u djece od rođenja do nenavršene 2 godine i ne bi se smio koristiti u djece u dobi od 2 do nenavršenih 6 godina.

Ograničeni podaci o sigurnosti primjene dostupni su iz farmakokinetičkog ispitivanja liječenja aliskirenom u 39 hipertenzivne djece u dobi od 6 do nenavršenih 18 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Informacije o interakcijama lijeka Rasilamlo

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Rasilamlo s drugim lijekovima. Stoga su u ovom dijelu prikazane informacije o poznatim interakcijama pojedinačnih djelatnih tvari s drugim lijekovima.

Istodobna primjena aliskirena i amlodipina u stanju dinamičke ravnoteže ne uzrokuje značajne promjene farmakokinetičke izloženosti (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) nijedne komponente u zdravih dobrovoljaca.

Informacije o interakcijama aliskirena

Kontraindicirano (vidjeti dio 4.3)

- *Potentni inhibitori P-gp-a*

Ispitivanje interakcije lijekova uz primjenu jednokratne doze lijeka u zdravih ispitanika pokazalo je da ciklosporin (200 i 600 mg) povećava C_{max} aliskirena u dozi od 75 mg otprilike 2,5 puta, a AUC otprilike 5 puta. Povećanje bi moglo biti više pri višim dozama aliskirena. U zdravih ispitanika itrakonazol (100 mg) povećava AUC aliskirena (150 mg) za 6,5 puta a C_{max} za 5,8 puta. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena aliskirena i potentnih inhibitora P-gp (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se (vidjeti dio 4.2)

- *Voćni sok i napitci koji sadrže biljne ekstrakte*

Uzimanje voćnog soka s aliskirenom rezultiralo je smanjenjem AUC-a i C_{max} -a aliskirena. Istodobna primjena soka od grejpa s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 61%, dok je istodobna primjena s aliskirenom 300 mg rezultirala smanjenjem AUC-a aliskirena za 38%. Istodobna primjena soka od naranče ili jabuke s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 62% odnosno smanjenjem AUC-a aliskirena za 63%. To je smanjenje vjerojatno zbog inhibicijskog djelovanja sastojaka voćnog soka na pohranu aliskirena posredovanu polipeptidnim prijenosnicima organskih aniona u gastrointestinalnom traktu. Stoga se zbog rizika od terapijskog neuspjeha voćni sok ne bi smio uzimati zajedno s lijekom Rasilamlo. Učinak napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) na apsorpciju aliskirena nije bio ispitivan. Međutim, spojevi koji mogu inhibirati pohranu aliskirena posredovanu polipeptidnim prijenosnicima organskih aniona vrlo su rasprostranjeni u voću, povrću, i mnogim drugim biljnim proizvodima. Stoga se napitci koji sadrže biljne ekstrakte, uključujući biljne čajeve, ne smiju uzimati zajedno s lijekom Rasilamlo.

Dvostruka blokada RAAS-a aliskirenom, ARB-ima ili ACEI-ima

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACEI-a, ARB-a ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, moždani udar, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Istodobna primjena zahtijeva oprez

- *P-gp interakcije*

U pretkliničkim ispitivanjima je otkriveno da MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) predstavlja glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju aliskirena i izlučivanje aliskirena putem žuči (vidjeti dio 5.2). Rifampicin, induktor P-gp-a, u kliničkom je ispitivanju smanjio biorasploživost aliskirena za približno 50%. Ostali induktori P-gp-a (Gospina trava) mogu smanjiti biorasploživost aliskirena. Iako to nije ispitano kod aliskirena, poznato je da P-gp također kontrolira pohranu različitih supstrata u tkiva i da P-gp inhibitori mogu povećati razine u tkivima više od razina u plazmi. Zbog toga P-gp inhibitori mogu povećati razine u tkivima više nego razine u plazmi. Mogućnost interakcija među lijekovima na mjestu P-gp-a će vjerojatno ovisiti o stupnju inhibicije ovog transportera.

- *Umjereni P-gp inhibitori*

Istodobna primjena ketokonazola (200 mg) ili verapamila (240 mg) s aliskirenom (300 mg) rezultirala je 76%-im odnosno 97%-im povećanjem AUC-a aliskirena. Očekuje se da bi promjena u razinama aliskirena u plazmi u prisutnosti ketokonazola ili verapamila bila unutar raspona koji bi se postigao kada bi se doza aliskirena udvostručila; u kontroliranim kliničkim ispitivanjima je otkriveno da se doze aliskirena do 600 mg, ili dvostruko više od najviše preporučene terapijske doze, dobro podnose. Pretklinička ispitivanja pokazuju da istodobna primjena aliskirena i ketokonazola pojačava gastrointestinalnu apsorpciju aliskirena i smanjuje njegovo izlučivanje putem žuči. Stoga je nužan oprez kada se aliskiren primjenjuje s ketokonazolom, verapamilom ili drugim umjerenim P-gp inhibitorima (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron).

- *Lijekovi koji utječu na razine kalija u serumu*

Istodobna primjena drugih lijekova koji utječu na RAAS, NSAIL-ova ili lijekova koji povisuju razine kalija u serumu (npr. diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, nadomjesne soli koje sadrže kalij, heparin) mogu dovesti do povišenja kalija u serumu. Ako se istodobna primjena s lijekom koji utječe na razinu kalija u serumu smatra nužnom, savjetuje se oprez.

- *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)*

Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin -aldosteron sustav, i NSAIL-i mogu smanjiti antihipertenzivni učinak aliskirena. U nekih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega (dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici) aliskiren dan istodobno s NSAIL-ovima mogu rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga primjena aliskirena s NSAIL-ima zahtijeva oprez, posebno u starijih bolesnika.

- *Furosemid i torasemid*

Istodobna peroralna primjena aliskirena i furosemida nije imala učinak na farmakokinetiku aliskirena, ali je smanjila izloženost furosemidu za 20-30% (učinak aliskirena na furosemid primijenjenog intramuskularno ili intravenski nije bio ispitivan). Nakon višekratnih doza furosemida (60 mg/dan) primijenjenih istodobno s aliskirenom (300 mg/dan) bolesnicima sa zatajanjem srca izlučivanje natrija mokraćom i volumen mokraće bili su smanjenji tijekom prva 4 sata za 31% odnosno za 24%, u usporedbi s bolesnicima koji su primali furosemid zasebno. Srednja vrijednost tjelesne težine bolesnika istodobno liječenih furosemidom i aliskirenom 300 mg (84,6 kg) bila je viša od težine bolesnika liječenih samo furosemidom (83,4 kg). Manje promjene u farmakokinetici i djelotvornosti furosemida bile su opažene uz aliskiren 150 mg/dan.

Dostupni klinički podaci nisu upućivali na to da su korištene više doze torasemida nakon istodobne primjene s aliskirenom. Poznato je da izlučivanjem torasemida putem bubrega posreduju prijenosnici organskih aniona (OAT). Aliskiren se minimalno izlučuje putem bubrega, a samo 0,6% doze aliskirena javlja se u mokraći nakon oralne primjene (vidjeti dio 5.2). Međutim, budući da se pokazalo da je aliskiren supstrat za polipeptidni prijenosnik organskih aniona 1A2 (OATP1A2) (vidjeti interakciju s inhibitorima polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (OATP)), postoji mogućnost da će aliskiren smanjiti izloženost torasemidu u plazmi ometanjem procesa apsorpcije.

U bolesnika liječenih s ooje, aliskirenom i peroralnim furosemidom ili torasemidom preporučuje se pratiti učinke furosemida ili torasemida kada se započinje i prilagođava terapija furosemidom, torasemidom ili aliskirenom kako bi se izbjegle promjene u volumenu izvanstanične tekućine i moguća preopterećenja volumena (vidjeti dio 4.4).

- *Varfarin*

Nisu ispitivani učinci aliskirena na farmakokinetiku varfarina.

- *Interakcije s hranom*

Pokazalo se da obroci (s niskim ili visokim sadržajem masti) značajno smanjuju apsorpciju aliskirena (vidjeti dio 4.2). Dostupni klinički podaci ne upućuju na dodatni učinak različite vrste hrane i/ili pića, međutim potencijal smanjenja biorasploživosti aliskirena zbog takvog dodatnog učinka nije bio ispitivan te se stoga ne može isključiti. Treba izbjegavati istodobno uzimanje aliskirena s voćnim sokom ili napitcima koji sadrže biljne ekstrakte, uključujući biljne čajeve.

Bez interakcija

- Lijekovi koji su istraživani u ispitivanjima kliničke farmakokinetike aliskirena uključuju acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat i hidroklorotiazid. Nisu otkrivene interakcije.

- Istodobna primjena aliskirena bilo s metforminom (↓28%), amlodipinom (↑29%) ili cimetidinom (↑19%) rezultirala je promjenom C_{max} ili AUC-u aliskirena između 20% i 30%. Kada je primijenjen s atorvastatinom, u stanju dinamičke ravnoteže aliskirena AUC i C_{max} povisili su se za 50%. Istodobna primjena aliskirena nije imala značajan utjecaj na farmakokinetiku atorvastatina, metformina ili amlodipina. Kao rezultat toga, nije potrebna prilagodba doze aliskirena ili ovih istodobno primijenjenih lijekova.

- Aliskiren može blago smanjiti biorasploživost digoksina i verapamila.

- *CYP450 interakcije*

Aliskiren ne inhibira CYP450 izoenzime (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zbog toga se ne očekuje da aliskiren utječe na sistemsku izloženost lijekovima koji te enzime inhibiraju, induciraju ili semetaboliziraju tim enzimima. Aliskiren se minimalno metabolizira putem enzima citokroma P450. Zbog toga se ne očekuju interakcije zbog inhibicije ili indukcije CYP450 izoenzima. Međutim, CYP3A4 inhibitori također često utječu na P-gp. Stoga se može očekivati povećana izloženost aliskirenu tijekom istodobne primjene s CYP3A4 inhibitorima koji također inhibiraju P-gp (vidjeti ostale reference za P-gp u dijelu 4.5).

- *P-gp supstrati ili slabi inhibitori*

Nisu opažene značajne interakcije s atenololom, digoksinom, amlodipinom ili cimetidinom. Kada je primijenjen s atorvastatinom (80 mg), AUC i C_{max} aliskirena (300 mg) u stanju dinamičke ravnoteže se povećao za 50%. U eksperimentalnih se životinja pokazalo da je P-gp glavna odrednica biorasploživosti aliskirena. Induktori P-gp-a (Gospina trava, rifampicin) stoga bi mogli smanjiti biorasploživost aliskirena.

- *Inhibitori polipeptidnih transportera organskih aniona (OATP)*

Pretklinička ispitivanja pokazuju da bi aliskiren mogao biti supstrat polipeptidnih transportera organskih aniona. Stoga postoji potencijal za interakcije između inhibitora OATP-a i aliskirena kada se primjenjuju istodobno (vidjeti interakciju s voćnim sokom).

Informacije o interakcijama amolodipina

Učinci drugih lijekova na amlodipin

Oprez je potreban kod istodobne primjene

- *CYP3A4 inhibitori*

Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni protugljivični lijekovi, makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga bi moglo biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

- *CYP3A4 induktori*

Nema dostupnih podataka o učinku induktora CYP3A4 na amlodipin. Istodobna primjena CYP3A4 induktora (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*) mogla bi imati za posljedicu nižu koncentraciju amlodipina u plazmi. Potreban je oprez prilikom primjene amlodipina zajedno s CYP3A4 induktorima.

- *Sok od grejpa*

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja bioraspoloživosti, što rezultira pojačanim učincima na snižavanje krvnog tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih pojavi maligne hipertermije i u liječenju maligne hipertermije.

Učinci amlodipina na druge lijekove

- Učinci amlodipina na sniženje krvnog tlaka pojačavaju učinke drugih antihipertenzivnih lijekova .

- Istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.

Bez interakcija

- U kliničkim ispitivanjima interakcija amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili ciklosporina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Zdravstveni djelatnici koji propisuju Rasilamlo moraju savjetovati žene u reproduktivnoj dobi o mogućem riziku tijekom trudnoće. Prije planirane trudnoće Rasilamlo se mora unaprijed zamijeniti odgovarajućim alternativnim antihipertenzivnim liječenjem jer žene koje planiraju zatrudnjeti ne smiju uzimati Rasilamlo.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aliskirena u trudnica. Aliskiren nije bio teratogen u štakora ili kunića (vidjeti dio 5.3). Drugi lijekovi koji djeluju direktno na RAAS povezane su s ozbiljnim malformacijama fetusa i neonatalnom smrću. Kao i u slučaju bilo kojeg lijeka koji djeluje direktno na RAAS, aliskiren se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće te je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3).

Sigurnost amlodipina u trudnoći u ljudi nije utvrđena. Ispitivanja reprodukcije u štakora nisu pokazala toksičnost, osim odgode datuma okota i produljnog trajanja okota pri dozama 50 puta većim od najviše preporučene doze za ljude (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

Rasilamlo se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Rasilamlo je kontraindiciran tijekom drugoga i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3).

Ako se tijekom terapije utvrdi trudnoća, Rasilamlo se mora sukladno tome prekinuti čim je prije moguće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se aliskiren i/ili amlodipin u majčino mlijeko. Aliskiren se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

Budući da su informacije o izlučivanju aliskirena i amlodipina u majčino mlijeko u ljudi ili životinja nedostadni/ograničeni, ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojiljama se stoga ne preporučuje da uzimaju Rasilamlo.

Potrebno je odlučiti o tome treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od terapije Rasilamlom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o plodnosti s primjenom lijeka Rasilamlom.

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija prijavljene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka o mogućem učinku amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju sa štakorima nađene su nuspojave na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3). Aliskiren nije imao utjecaja na plodnost štakora pri dozi od 250 mg/kg/dan (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prilikom upravljanja vozilima ili rada na strojevima, mora se imati na umu da se tijekom uzimanja lijeka Rasilamlo povremeno mogu javiti omaglica ili omamljenost.

Amlodipin može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako bolesnici koji uzimaju amlodipin pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja mogla bi biti narušena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka Rasilamlo opisan u nastavku temelji se na kliničkim ispitivanjima provedenim s Rasilamlom i poznatim sigurnosnim profilima pojedinačnih komponenti aliskirena i amlodipina. Informacije o sigurnosti lijeka Rasilamlo u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih su ograničeni.

Najčešće nuspojave lijeka Rasilamlo su hipotenzija i periferni edem. Nuspojave koje su ranije prijavljene s jednom od pojedinačnih komponenti lijeka Rasilamlo (aliskiren i amlodipin), te uključene u tablični popis nuspojava, mogu se pojaviti i s lijekom Rasilamlom.

Tablični popis nuspojava:

Nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće navedene prve, na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave opažene s Rasilamlom ili u monoterapiji s jednom ili svakom od dvije komponente uključene su u tablici u nastavku. Za nuspojave opažene s više od jedne komponente fiksne kombinacije doza, najviša učestalost je navedena u tablici u nastavku.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo rijetko	Leukopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Anafilaktičke reakcije ^a , reakcije preosjetljivosti ^a
Vrlo rijetko	Alergijske reakcije ^{am}
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo rijetko	Hiperglikemija ^{am}

Psihijatrijski poremećaji	
Manje često	Nesаница ^{am} , promjene raspoloženja (uključujući anksioznost) ^{am} , depresija ^{am}
Rijetko	Konfuzija ^{am}
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Somnolencija ^{am} , glavobolja (osobito na početku liječenja) ^{am}
Manje često	Tremor ^{am} , disgeuzija ^{am} , sinkopa ^{am} , hipoestezija ^{am} , parestezija ^{am}
Vrlo rijetko	Hipertonija ^{am} , periferna neuropatija ^{am}
Poremećaji oka	
Manje često	Poremećaji vida (uključujući diplopiju) ^{am}
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Tinitus ^{am}
Nepoznato	Vrtoglavica ^a
Srčani poremećaji	
Često	Omaglica ^{a,am} , palpitacije ^{a,am} , periferni edem ^{c,a,am*}
Vrlo rijetko	Infarkt miokarda ^{am} , aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, i fibrilaciju atrija) ^{am}
Krvožilni poremećaji	
Često	Crvenilo uz osjećaj vrućine ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
Vrlo rijetko	Vaskulitis ^{am}
Poremećaji dišnog sustava prsišta i sredoprsja	
Manje često	Dispneja ^{a,am} , rinitis ^{am} , kašalj ^{a,am}
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Proljev ^a , bol u abdomenu ^{am} , mučnina ^{a,am}
Manje često	Povraćanje ^{a,am} , dispepsija ^{am} , promjene navike pražnjenja crijeva (uključujući proljev i konstipaciju) ^{am} , suha usta ^{am}
Vrlo rijetko	Pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplazija gingive ^{am}
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo rijetko	Hepatitis ^{a,am} , žutica ^{a,am} , povišeni jetreni enzimi (uglavnom upućuju na kolestazu) ^{am}
Nepoznato	Poremećaji jetre ^{a,**} , zatajenje jetre ^{a,***}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	Teške kožne nuspojave (SCAR) uključujući Stevens Johnsonov sindrom ^a , toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ^a , reakcije oralne sluznice ^a , osip ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikarija ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , promjena boje kože ^{am} , hiperhidroza ^{am} , egzantem ^{am}
Rijetko	Angioedem ^a , eritem ^a
Vrlo rijetko	Multiformni eritem ^{am} , ekfolijativni dermatitis ^{am} , Stevens-Johnsonov sindrom ^{am} , Quinckeov edem ^{am} , fotosenzibilnost ^{am}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Artralgiya ^{a,am} , oticanje gležnjeva ^{am}
Manje često	Mijalgija ^{am} , grčevi u mišićima ^{am} , bol leđima ^{am}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	Akutno zatajenje bubrega ^a , oštećenje bubrežne funkcije ^a , poremećaj mikcije ^{am} , nokturija ^{am} , učestalije mokrenje ^{am}

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	Impotencija ^{am} , ginekomastija ^{am}
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Umor ^{am}
Manje često	Bol u prsištu ^{am} , astenija ^{am} , bol ^{am} , malaksalost ^{am}
Pretrage	
Često	Hiperkalijemija ^a
Manje često	Povišeni jetreni enzimi ^a , povećanje tjelesne težine ^{am} , smanjenje tjelesne težine ^{am}
Rijetko	Sniženi hemoglobin ^a , sniženi hematokrit ^a , povišeni kreatinin u krvi ^a
Nepoznato	Hiponatrijemija ^a

^c Nuspojave opažene s Rasilamlom;

^a Nuspojave opažene u monoterapiji s aliskirenom;

^{am} Nuspojave opažene u monoterapiji s amlodipinom;

* Periferni edem je poznata nuspojava amlodipina ovisna o dozi, koja je također bila prijavljena i s terapijom aliskirenom nakon stavljanja tog lijeka u promet. Najčešće prijavljivana nuspojava lijeka Rasilamlo u kliničkim ispitivanjima bio je periferni edem čija je učestalost pojave bila niža ili jednaka onoj s odgovarajućim dozama amlodipina, ali viša od one s aliskirenom.

** Izolirani slučajevi poremećaja jetre s kliničkim simptomima i laboratorijski dokaz izraženije jetrene disfunkcije.

*** Uključujući jedan slučaj 'fulminantnog zatajenja jetre' prijavljen nakon stavljanja lijeka u promet, za kojeg se uzročno-posljedična veza s aliskirenom ne može isključiti.

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave ranije prijavljene s nekom od pojedinačnih komponenti mogu se pojaviti s Rasilamlom čak i ako nisu bile opažene u kliničkim ispitivanjima.

Aliskiren

Opis odabranih nuspojava:

Tijekom liječenja aliskirenom javile su se reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima angioedem i reakcije preosjetljivost javljali su se rijetko tijekom liječenja aliskirenom uz stope koje se mogu usporediti s liječenjem placebo ili komparatorima.

Slučajevi angioedema ili simptoma koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) su također prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet. Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem, čija je pojava u nekim slučajevima bila povezana s primjenom drugih lijekova za koje je poznato da uzrokuju pojavu angioedema, uključujući blokatore RAAS-a (ACEI-eve ili ARB-ove).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi angioedema ili angioedemu sličnih reakcija kada se aliskiren istodobno primjenjivao sa ACEI-ima i/ili ARB-ovima.

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktične reakcije također su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

U slučaju bilo kakvih znakova koji ukazuju na reakciju preosjetljivosti/angioedem (osobito teškoće pri disanju ili gutanju, osip, svrbež, koprivnjača ili oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica i/ili jezika, omaglica), bolesnici trebaju prekinuti liječenje i obratiti se liječniku (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je artralgiya. U nekim slučajevima pojavila se kao dio reakcije preosjetljivosti.

Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika prijavljena je disfunkcija bubrega i slučajevi akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pretrage

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima su klinički značajne promjene standardnih laboratorijskih parametara bile manje često povezane s primjenom aliskirena. U kliničkim ispitivanjima hipertenzivnih bolesnika aliskiren nije imao klinički značajnih učinaka na ukupni kolesterol, HDL-kolesterol (HDL-C), trigliceride natašte, glukozu natašte ili mokraćnu kiselinu.

Hemoglobin i hematokrit: opažena su mala sniženja hemoglobina i hematokrita (srednja vrijednost sniženja od približno 0,05 mmol/l, odnosno 0,16 volumnog postotka). Niti jedan bolesnik nije prekinuo terapiju zbog anemije. Taj se učinak također viđen kod drugih lijekova koji djeluju na RAAS, kao što su ACEI-i i ARB-ovi.

Kalij u serumu: s aliskirenom su uočena povišenja kalija u serumu, a istodobna primjena drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili NSAIL-ova može ih dodatno pogoršati. U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužnom, savjetuje se periodično određivanje funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu.

Pedijatrijska populacija

Na temelju ograničene količine podataka o sigurnosti dostupnih iz farmakokinetičkog ispitivanja liječenja aliskirenom u 39 hipertenzivne djece u dobi od 6-17 godina, očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti slična onima viđenim u hipertenzivnih odraslih osoba. Kao što je slučaj i s drugim blokatorima RAAS-a, glavobolja je česta nuspojava u djece liječene aliskirenom.

Amlodipin

Prijavljeni su iznimni slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Ne postoji iskustvo s predoziranje lijekom Rasilamlo. Najvjerojatnija manifestacija predoziranja Rasilamlom bila bi hipotenzija povezana s antihipertenzivnim učinkom aliskirena i amlodipina.

Najvjerojatnije manifestacije predoziranja aliskirenom bila bi hipotenzija, koja je povezana s antihipertenzivnim učinkom aliskirena.

Dostupni podaci upućuju na to da jako predoziranje amlodipinom može rezultirati izrazitom perifernom vazodilatacijom te moguće, refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena hipotenzija uključujući šok sa smrtnim ishodom s amlodipinom.

Liječenje

Ako se pojavi simptomatska hipotenzija s Rasilamlo, treba započeti potpuno liječenje.

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, uz praćenje volumena cirkulirajuće tekućine i mokrenja.

Vazokonstriktor može pomoći u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacije za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može biti od koristi u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim bi slučajevima ispiranje želuca moglo biti korisno. U zdravih dobrovoljaca primjena aktivnog ugljena u roku do 2 sata nakon primjene 10 mg amlodipina dokazano smanjuje stopu apsorpcije amlodipina.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine, dijaliza vjerojatno ne bi bila od koristi.

U ispitivanju provedenom na bolesnicima u završnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD) na hemodijalizi klirens aliskirena dijalizom bio bi nizak (<2% peroralnog klirensa). Dijaliza stoga nije odgovarajuća za liječenje prekomjerne izloženosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin; inhibitor renina, ATK oznaka: C09XA53

Rasilamlo je kombinacija dva antihipertenzivna lijeka s komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: aliskiren pripada skupini direktnih inhibitora renina, dok amlodipin pripada skupini antagonista kalcija.

Rasilamlo

Primjena kombiniranog liječenja aliskirenom i amlodipinom proizlazi iz djelovanja ta dva lijeka na različite, ali komplementarne sustave koji reguliraju krvni tlak. Blokatori kalcijevih kanala djeluju tako da sprečavaju ulaz kalcija u glatke mišićne stanice u stijenci krvnih žila sprečavajući tako kontrakciju i vazokonstrukciju glatkih mišićnih stanica. Inhibitori renina suzbijaju enzimatsku aktivnost renina i tako blokiraju stvaranje angiotenzina II, glavne efektorske molekule renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS). Angiotenzin II uzrokuje vazokonstrukciju i reapsorpciju natrija i vode. Tako amlodipin direktno inhibira vazokonstrukciju i smanjuje vaskularnu rezistenciju, dok aliskiren, kontrolirajući stvaranje Ang II, također može inhibirati vazokonstrukciju, ali dodatno mijenja ravnotežu vode i natrija prema razinama potrebnim za normotenzivne uvjete. Kombinirano djelovanje aliskirena i amlodipina na ta dva ključna faktora regulacije krvnog tlaka (vazokonstrukcija i hipertenzivni učinci posredovani RAAS-om) razultiraju djelotvornijim antihipertenzivnim učincima nego viđenim s monoterapijom.

Rasilamlo je ispitivan u većem broju aktivnih i placebo kontroliranih ispitivanja te dugotrajnih ispitivanja koja su uključivala ukupno 5570 hipertenzivnih bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (dijastolički krvni tlak između 90 mmHg i 109 mmHg).

U hipertenzivnih bolesnika u kojih monoterapije komponentama nisu postigle odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka primjena lijeka Rasilamlo jednom dnevno dovela je do klinički značajnih, o dozi ovisnih sniženja oba, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka.

Kad se daje bolesnicima u kojih ni aliskirenom niti amlodipinom krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran, Rasilamlo nakon tjedan dana liječenja rezultira većim sniženjima krvnog tlaka nego monoterapije komponentama, dok se nakon četiri tjedna terapije postiže gotovo maksimalan učinak.

U ispitivanju 820 randomiziranih bolesnika u kojih liječenje aliskirenom 300 mg nije dovelo do odgovarajućeg odgovora, kombinacijom aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg postignuta je srednja vrijednost sniženja sistoličkog krvnog tlaka od 18,0 mmHg te dijastoličkog od 13,1 mmHg, što su statistički bila značajno veća sniženja od onih s monoterapijom aliskirenom 300 mg. Primjenom kombinirane doze 300 mg/5 mg također je pokazano statistički značajno veće sniženje krvnog tlaka nego monoterapijom aliskirenom 300 mg. U podskupini od 584 bolesnika kombinacijom aliskirena/amlodipina postignuta su dodatna sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 7,9/4,8 mmHg dozama od 300/5 mg i 11,7/7,7 mmHg dozama od 300/10 mg, u usporedbi s monoterapijom aliskirenom 300 mg (podskupinu čine bolesnici u kojih nije bilo abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike sistoličkoga krvnog tlaka (SBP) ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

U ispitivanju 847 randomiziranih bolesnika u kojih liječenje amlodipinom 10 mg nije dovelo do odgovarajućeg odgovora, kombinacije aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg odnosno 300 mg/10 mg dovele su do sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od 11,0/9,0 mmHg odnosno 14,4/11,0 mmHg, što su statistički bila veća sniženja nego ona postignuta monoterapijom amlodipinom 10 mg. U podskupini od 549 bolesnika, kombinacije aliskiren/amlodipin od 150/10 mg odnosno 300/10 mg postigle su dodatna sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od 4,0/2,2 mmHg odnosno 7,6/4,7 mmHg, u usporedbi s monoterapijom amlodipinom 10 mg (podskupinu su činili bolesnici u kojih nije bilo abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike SBP ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

U ispitivanju 545 randomiziranih bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na amlodipin 5 mg, primjena kombinacije aliskiren 150 mg/ amlodipin 5 mg rezultirala je većim sniženjem krvnog tlaka nego u onih bolesnika koji su ostali na amlodipinu 5 mg.

U 8-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom faktorijelnom ispitivanju paralelnih skupina u kojem je sudjelovalo 1688 randomiziranih bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom, liječenje Rasilamlom u dozama od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg dovelo je do klinički značajnih, o dozi ovisnih, sniženja srednje vrijednosti krvnog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) u rasponu između 20,6 mmHg odnosno 14,0 mmHg i 23,9 mmHg odnosno 16,5 mmHg, u usporedbi sa sniženjem od 15,4 mmHg odnosno 10,2 mmHg s aliskirenom 300 mg, 21,0 mmHg odnosno 13,8 mmHg s amlodipinom 10 mg te 6,8 mmHg odnosno 5,4 mmHg s placebo, u populaciji bolesnika s početnom srednjom vrijednošću krvnog tlaka od 157,3 mmHg odnosno 99,7 mmHg. Te su razlike bile statistički značajne naspram placeba i aliskirena u svim dozama. Sniženja krvnog tlaka ostvarena kombinacijom lijekova održana su tijekom čitavog 24-satnog intervala doziranja. U podskupini od 1069 bolesnika primjena lijeka Rasilamlo dovela je do sniženja srednje vrijednosti krvnog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) u rasponu između 20,6 mmHg odnosno 13,6 mmHg i 24,2 mmHg odnosno 17,3 mmHg (podskupinu su činili bolesnici bez abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike SBP-a ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

Sigurnost lijeka Rasilamlo ocjenjivana je u ispitivanjima do jedne godine trajanja.

Učinci lijeka Rasilamlo na smrtnost od svih uzroka i kardiovaskularnu smrtnost te na kardiovaskularni pobol i oštećenje ciljanih organa trenutačno nisu poznati.

Rasilamlo je primijenjen na više od 2800 bolesnika u završenim kliničkim ispitivanjima, uključujući 372 bolesnika najmanje jednu godinu ili dulje. Liječenje Rasilamlom u dozama do 300 mg/10 mg imalo je ukupnu incidenciju štetnih događaja sličnu onoj tijekom monoterapije komponentama. Incidencija štetnih događaja nije pokazala nikakvu vezu sa spolom, dobi, indeksom tjelesne mase, rasom ili etničkom pripadnošću. Nije bilo pojave novih nuspojava, specifičnih za Rasilamlo, osim onih za koje je već poznato da su povezane s monoterapijama pojedinačnim komponentama. U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 1688 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom do prekida terapije zbog štetnog kliničkoga događaja došlo je u 1,7% bolesnika liječenih Rasilamlom naspram 1,5% bolesnika kojima je davan placebo.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno aktivan, nepeptidni, potentni i selektivni direktni inhibitor renina u ljudi.

Inhibiranjem enzima renina aliskiren inhibira RAAS u trenutku aktivacije, blokirajući konverziju angiotenzinogena u angiotenzin I i snižavajući razine angiotenzina I i angiotenzina II. Dok drugi lijekovi koji inhibiraju RAAS (ACE-I i blokatori receptora angiotenzina II (ARB)), uzrokuju kompenzatorni porast aktivnosti renina u plazmi (ARP), liječenje aliskirenom snižava ARP u hipertenzivnih bolesnika za približno 50 do 80%. Slična su sniženja nađena kada je aliskiren kombiniran s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Trenutno nisu poznate kliničke implikacije razlika u učinku na APR.

Hipertenzija

U hipertenzivnih bolesnika, primjena aliskirena jedanput dnevno u dozama od 150 mg i 300 mg osigurala je sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka ovisno o dozi, koje je održavano tijekom čitavog 24-satnog doznog intervala (održavajući korist u ranim jutarnjim satima) sa srednjom vrijednošću omjera najviše i najniže vrijednosti za dijastolički odgovor do 98% pri dozi od 300 mg. 85 do 90% maksimalnog učinka sniženja krvnoga tlaka opaženo je nakon 2 tjedna. Učinak sniženja krvnoga tlaka održavan je tijekom dugotrajnog liječenja, a nije ovisio o dobi, spolu, indeksu tjelesne mase ni etničkoj pripadnosti. Aliskiren je ispitivan u 1864 bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih te u 426 bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih.

Ispitivanja monoterapije aliskirenom pokazala su učinke snižavanja krvnoga tlaka koji se mogu usporediti s drugim skupinama antihipertenzivnih lijekova, uključujući izabrane ACEI-e i ARB-ove. U usporedbi s diuretikom (hidroklorotiazid - HCTZ), aliskiren je u dozi od 300 mg snizio sistolički/dijastolički krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, u usporedbi s 14,4/10,5 mmHg za HCTZ u dozi od 25 mg nakon 12 tjedana liječenja.

Dostupna su klinička ispitivanja kombinirane terapije aliskirena dodanog diuretikum hidroklorotiazidu i blokatoru kalcijevih kanala atenololu. Te su se kombinacije dobro podnosile. Aliskiren je izazvao dodatni učinak na snižavanje krvnoga tlaka, kada je dodan hidroklorotiazidu.

Djelotvornost i sigurnost terapije temeljene na aliskirenu uspoređivana je s terapijom temeljenoj na ramiprilu u 9-mjesečnom ispitivanju neinferiornosti u kojem je sudjelovao 901 stariji bolesnik (≥ 65 godina) s esencijalnom sistoličkom hipertenzijom. Aliskiren 150 mg ili 300 mg na dan ili ramipril 5 mg ili 10 mg na dan primjenjivani su 36 tjedana s mogućom dodatnom terapijom hidroklorotiazidom (12,5 mg ili 25 mg) u 12. tjednu i amlodipinom (5 mg ili 10 mg) u 22. tjednu. Tijekom razdoblja od 12 tjedana monoterapija aliskirenom snizila je sistolički/dijastolički krvni tlak za 14,0/5,1 mmHg, u usporedbi s 11,6/3,6 mmHg za ramipril, što dosljedno ukazuje da aliskiren nije inferioran ramiprilu u izabranim dozama te da su razlike u sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku bile statistički značajne. Podnošljivost je bila usporediva u obje liječene skupine, no kašalj je bio češće prijavljivan tijekom liječenja ramiprilom nego tijekom liječenja aliskirenom (14,2% naspram 4,4%), dok je proljev bio češći tijekom liječenja aliskirenom nego tijekom liječenja ramiprilom (6,6% naspram 5,0%).

U 8-tjednom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 754 hipertenzivnih starijih (≥ 65 godina) i vrlo starijih bolesnika (30% ≥ 75 godina) aliskiren u dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg dovodio je do statistički značajnog superiornog sniženja krvnog tlaka (sistoličkog i dijastoličkog) u usporedbi s placebom. Nije otkriven nikakav dodatni učinak 300 mg aliskirena u usporedbi sa 150 mg aliskirena na snižavanje krvnog tlaka. Sve tri doze dobro su se podnosile među starim i među vrlo starim bolesnicima.

U bolesnika liječenih u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza hipotenzije nakon prve doze niti je zamijećen učinak na brzinu pulsa. Prekomjerna hipotenzija je manje često (0,1%) viđena u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenih samo aliskirenom. Hipotenzija je također bila manje česta (<1%) tijekom kombinirane terapije s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Prestankom liječenja krvni se tlak tijekom razdoblja od nekoliko tjedana postupno vraćao prema početnim razinama, pri čemu nije bilo dokaza o postojanju povratnog učinka na krvni tlak ili ARP.

U 36-tjednom ispitivanju u koje je bilo uključeno 820 bolesnika s ishemijskom disfunkcijom lijevog ventrikula nisu otkrivene nikakve promjene u ventrikularnom remodeliranju prema volumenu lijevog ventrikula na kraju sistole s aliskirenom u usporedbi s placebom dodanom osnovnoj terapiji.

Kombinirane stope kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zbog zatajenja srca, ponovljenog srčanog udara, moždanog udara i oživljavanja nakon iznenadne smrti bile su slične i u skupini na aliskirenu i u placebo skupini. Međutim, u bolesnika koji su primali aliskiren stopa hiperkalijemije, hipotenzije i disfunkcije bubrega bila je značajno viša u usporedbi s placebo skupinom.

Aliskiren je ocjenjivan s obzirom na kardiovaskularnu i/ili bubrežnu korist u dvostruko slijepom placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 8606 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega (koja se dokazuje proteinurijom i/ili GFR-om <60 ml/min/1,73 m²) sa ili bez kardiovaskularne bolesti. U većine bolesnika arterijski krvni tlak bio je dobro kontroliran na početku. Primarni ishod bio je kompozit kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija.

U ovom ispitivanju aliskiren 300 mg bio je uspoređivan s placebom kad su aliskiren odnosno placebo dodani standardnoj terapiji koja je uključivala ili neki inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokator receptora angiotenzina. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto jer nije bilo vjerojatno da će ispitanici imati koristi od aliskirena. Završni rezultati ispitivanja pokazali su omjer hazarda za primarni ishod od 1,097 u korist placeba (95,4% interval pouzdanosti: 0,987, 1,218, 2-strani p=0,0787). Osim toga, s aliskirenom je u usporedbi s placebom opažena povećana incidencija štetnih događaja (38,2% naspram 30,3%). Osobito je opažena povećana incidencija ishoda disfunkcije bubrega (14,5% naspram 12,4%), hiperkalijemije (39,1% naspram 29,0%), događaja povezanih s hipotenzijom (19,9% naspram 16,3%) i utvrđenog moždanog udara (3,4% naspram 2,7%). Povećana incidencija moždanog udara bila je veća u bolesnika s insuficijencijom bubrega.

Aliskiren 150 mg (povećan na 300 mg ako se podnosi) dodan konvencionalnoj terapiji, bio je ocijenjen u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju provedenom na 1639 bolesnika sa smanjenom ejeckijskom frakcijom koji su bili hospitalizirani zbog epizode akutnog zatajenja srca (NYHA klasa III–IV), a koji su na početku bili hemodinamički stabilni. Primarni ishod bio je kardiovaskularna smrt ili ponovna hospitalizacija zbog zatajenja srca u roku od 6 mjeseci; sekundarni ishodi bili su procijenjeni u roku od 12 mjeseci.

Ispitivanje nije pokazalo korist aliskirena kad se primjenjuje uz standardnu terapiju kod akutnog zatajenja srca, a pokazalo je povećani rizik od kardiovaskularnih događaja u pacijenata sa šećernom bolesti. Rezultati ispitivanja ukazali su na neznan učinak aliskirena uz omjer hazarda od 0,92 (95% interval pouzdanosti: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren naspram placeba). Različiti terapijski učinci aliskirena zabilježeni su za ukupnu smrtnost u roku od 12 mjeseci ovisno o statusu šećerne bolesti. U podskupini bolesnika sa šećernom bolesti omjer hazarda bio je 1,64 u korist placeba (95% interval pouzdanosti: 1,15-2,33), dok je omjer hazarda u podskupini bolesnika bez šećerne bolesti bio 0,69 u korist aliskirena (95% interval pouzdanosti: 0,50-0,94); p-vrijednost za interakciju = 0,0003. Povećana incidencija hiperkalijemije (20,9% naspram 17,5%), oštećenje/zatajenje bubrega (16,6% naspram 12,1%) i hipotenzija (17,1% naspram 12,6%) uočeni su u skupini koja je primala aliskiren u odnosu na onu koja je primala placebo i bili su veći u bolesnika sa šećernom bolesti.

Trenutno nisu poznati učinci aliskirena na smrtnost i kardiovaskularni pobol.

Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti aliskirena u bolesnika sa zatajenjem srca trenutno nisu dostupni.

Srčana elektrofiziologija

U randomiziranom, dvostrukoslijepom, placebom i aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju, u kojem je korištena standardna i Holter elektrokardiografija, nije prijavljen učinak na QT-interval.

Amlodipin

Amlodipinska komponenta lijeka Rasilamlo inhibira transmembranski ulaz kalcijevih iona u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na direktnom relaksirajućem učinku na glatki mišić krvnih žila što uzrokuje smanjenje periferne rezistencije u krvnim žilama i krvnog tlaka. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na oba, dihidropiridinska i ne-dihidropiridinska vezna mjesta.

Kontraktilni procesi srčanog mišića i glatkog mišića krvnih žila ovise o kretanju izvanstaničnih kalcijevih iona u ove stanice kroz specifične ionske kanale.

Nakon primjene terapijskih doza bolesnicima s hipertenzijom, amlodipin dovodi do vazodilatacije što rezultira sniženjem krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju. Ova sniženja krvnog tlaka nisu praćena značajnom promjenom srčane frekvencije ili razina katekolamina u plazmi kod kroničnog predoziranja.

Koncentracije u plazmi su u korelaciji s učinkom u mladih i u starih bolesnika.

U hipertenzivnih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežne vaskularne rezistencije i povećanjem brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrege, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tijekom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na dp/dt ili na krajnji dijastolički tlak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu terapijskih doza intaktnim životinjama i ljudima, čak i kada se primjenjivao istodobno s beta-blokatorima u ljudi.

Amlodipin ne mijenja funkciju sinoatrijskog čvora ili atrioventrikularno provođenje u intaktnih životinja ili ljudi. U kliničkim ispitivanjima u kojima je amlodipin primjenjivan u kombinaciji s beta-blokatorima bolesnicima ili s hipertenzijom ili anginom pektoris, nisu opažene nuspojave vezane uz elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je pokazao korisne kliničke učinke u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom pektoris, vazospastičnom anginom i angiografski dokumentiranom bolešću koronarnih arterija.

Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da ti lijekovi mogu povećati rizik budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Primjena u bolesnika s hipertenzijom

Randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje pobola smrtnosti pod nazivom Antihipertenzivno ispitivanje i liječenje snižavanja lipida a u cilju sprečavanja srčanog udara (ALLHAT) provedeno je da bi se usporedile novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije s terapijom tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5-25 mg/dan u blagoj do umjerenoj hipertenziji.

Randomizirano je ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih praćenih u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), šećernu bolest tip 2 (36,1%), lipoprotein visoke gustoće - kolesterol <35 mg/dl ili <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivni status pušača (21,9%).

Primarni ishod bio je kompozit koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu: omjer rizika (OR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Među sekundarnim ishodima incidencija zatajenja srca (komponenta kompozita kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u skupini na amlodipinu u usporedbi sa skupinom na klortalidonu (10,2% naspram 7,7%, OR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Međutim, kad je riječ o smrtnosti od svih uzroka, između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu nije bilo značajne razlike OR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rasilamlo u svim podskupinama pedijatrijske populacije s esencijalnom hipertenzijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Aliskiren

Apsorpcija

Nakon peroralne apsorpcije, vršne koncentracije aliskirena u plazmi se postižu nakon 1-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost aliskirena je približno 2-3%. Obroci s visokim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 85% i AUC za 70%. U stanju dinamičke ravnoteže u hipertenzivnih bolesnika obroci s niskim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 76% i AUC $_{0-tau}$ za 67%. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 5-7 dana nakon primjene jednom dnevno, a razine u stanju dinamičke ravnoteže su približno 2 puta veće nego s početnom dozom.

Prijenosnici

U pretkliničkim ispitivanjima otkriveno je da je MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju i izlučivanje aliskirena putem žuči.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je približno 135 litara, što pokazuje da se aliskiren u velikoj mjeri distribuira u ekstravaskularni prostor. Aliskiren se umjereno veže na proteine plazme (47-51%) i vezanje ne ovisi o koncentraciji.

Biotransformacija i eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka je oko 40 sati (raspon 34-41 sat). Aliskiren se uglavnom eliminira kao nepromijenjeni lijek u stolici (78%). Metabolizira se približno 1,4% ukupne peroralne doze. Enzim odgovoran za taj metabolizam je CYP3A4. Nakon peroralne primjene približno 0,6% doze nađe se u mokraći. Nakon intravenske primjene srednja vrijednost klirensa iz plazme je približno 9 l/h.

Linearnost

Izloženost aliskirenu povećala se više nego razmjerno povećanju doze. Nakon primjene jednokratne doze u rasponu doza od 75 do 600 mg, 2 puta povećanje doze rezultira ~2,3-, odnosno 2,6 puta povećanjem AUC-a, odnosno C_{max} -a. U stanju dinamičke ravnoteže nelinearnost može biti izraženija. Nisu utvrđeni mehanizmi koji su odgovorni za odstupanje od linearnosti. Mogući mehanizam je zasićenje transportera na mjestu apsorpcije ili na hepatobilijarnom putu klirensa.

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju liječenja aliskirenom u 39 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina koji su dobivali dnevne doze od 2 mg/kg ili 6 mg/kg aliskirena primijenjenog u obliku granula (3,125 mg/tableta), farmakokinetički parametri bili su slični onima u odraslih osoba. Rezultati ovog ispitivanja nisu upućivali na to da dob, tjelesna težina ili spol imaju bilo kakav značajan učinak na sistemsku izloženost aliskirenu (vidjeti dio 4.2).

Rezultati iz in vitro ispitivanja MDR1 u ljudskom tkivu ukazali su na obrazac sazrijevanja MDR1 (P-gp) prijenosnika ovisan o dobi i tkivu. Uočena je velika varijabilnost između pojedinaca u razinama ekspresije mRNK (do 600 puta). Ekspresija mRNK za MDR1 u jetri bila je statistički značajno niža u uzorcima od fetusa, novorođenčadi i dojenčadi do 23 mjeseca.

Dob u kojoj sazrijeva sustav prijenosa ne može se utvrditi. Postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu u djece s nezrelim MDR1 (P-gp) sustavom (vidjeti "Prijenosnici" iznad u tekstu i dijelove 4.2, 4.4 i 5.3).

Amlodipin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene terapijskih doza samo amlodipina, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se 6-12 sati. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64% i 80%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Volumen distribucije je približno 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja s amlodipinom pokazala su da se otprilike 97,5% cirkulirajućeg amlodipina veže na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Amlodipin se u velikoj mjeri (približno 90%) metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita, pri čemu se 10% nepromijenjenog lijeka i 60% metabolita izlučuje mokraćom.

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna poluvijekom eliminacije od približno 30 do 50 sati. U stanju dinamičke ravnoteže razine u plazmi postižu se nakon kontinuirane primjene tijekom 7-8 dana.

Linearnost

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza od 5 mg i 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Nakon peroralne primjene lijeka Rasilamlo medijan vremena do vršne koncentracije u plazmi je unutar 3 sata s aliskirenom odnosno 8 sati s amlodipinom. Stopa i opseg apsorpcije lijeka Rasilamlo natašte slični su onima aliskirena i amlodipina primijenjenih kao zasebne monoterapije. Ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima laganog obroka nije provedeno za Rasilamlo.

Rezultati ispitivanja učinka hrane uz uzimanje standardnoga punomasnog obroka s tabletom s fiksnom kombinacijom doza od 300 mg/10 mg, pokazali su da hrana smanjuje stopu i opseg apsorpcije aliskirena u tableti s fiksnom kombinacijom sa sličnom magnitudom učinka kao i u monoterapiji aliskirenom. Dosljedno formulaciji monoterapije, hrana nije imala učinak na farmakokinetiku amlodipina u tableti s fiksnom kombinacijom.

Karakteristike u bolesnika

Aliskiren

Aliskiren je učinkovita antihipertenzivna terapija koja se uzima jedanput na dan u odraslih bolesnika, bez obzira na spol, dob, indeks tjelesne mase i etničku pripadnost.

AUC je 50% viši u starijih (>65 godina) nego u mladim ispitanika. Spol, tjelesna težina i etnička pripadnost nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku aliskirena.

Farmakokinetika aliskirena ispitivana je u bolesnika s različitim stupnjevima insuficijencije bubrega. Relativni AUC i C_{max} aliskirena u ispitanika s oštećenjem bubrega bili su u rasponu između 0,8 do 2 puta veći od razina u zdravih ispitanika nakon primjene jednokratne doze u stanju dinamičke ravnoteže. Ove opažene promjene nisu bile u korelaciji s težinom oštećenja bubrega. U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba početne doze aliskirena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Aliskiren se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirena bila je ocjenjivana u bolesnika na hemodijalizi u završnom stadiju bubrežne bolesti. Peroralna primjena jednokratne doze aliskirena od 300 mg bila je povezana s vrlo malim promjenama u farmakokinetici aliskirena (promjena C_{max} -a za manje od 1,2 puta, povećanje AUC-a do najviše 1,6 puta) u usporedbi s usporedivim zdravim ispitanicima. Vrijeme hemodijalize nije značajno izmijenilo farmakokinetiku aliskirena u bolesnika s ESRD-om. Ako se primjena aliskirena u bolesnika s ESRD-om na hemodijalizi smatra nužno potrebnom, u takvih bolesnika prilagodba doze stoga nije opravdana. Međutim, primjena aliskirena ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Na farmakokinetiku aliskirena nije značajno utjecala blaga do teška bolest jetre bolesnika. Sukladno tome, nije potrebna prilagodba početne doze aliskirena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Amlodipin

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slična je u starijih i mlađih bolesnika. Klirens amlodipina obično je smanjen uz posljedična povećanja AUC-a i poluvijeka eliminacije u starijih bolesnika. Povišenja AUC-a i poluvijeka eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bila su očekivana za bolesnike te dobne skupine u ovom ispitivanju (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanje populacijske farmakokinetike provedeno je u 74 hipertenzivne djece u dobi od 1-17 godina (s 34 bolesnika u dobi 6-12 godina, a 28 bolesnika u dobi 13-17 godina) koji su primali amlodipin u dozama od 1,25 mg do 20 mg bilo jednom ili dvaput dnevno. U djece u dobi 6-12 godina i adolescenata u dobi 13-17 godina tipičan peroralni klirens (CL/F) bio je 22,5 odnosno 27,4 l/h u muških te 16,4 odnosno 21,3 l/h u ženskih ispitanika. Uočena je velika varijabilnost u izloženosti između pojedinaca. Podaci prijavljeni u djece mlađe od 6 godina su ograničeni.

Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe u značajnoj mjeri na farmakokinetiku amlodipina.

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim povećanjem AUC-a za približno 40-60%. Stoga je nužan oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Aliskiren

Karcinogeni potencijal je određivan u 2-godišnjem ispitivanju na štakorima i 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima. Karcinogeni potencijal nije otkriven. Jedan adenom kolona i jedan adenokarcinom cekuma, koji su zabilježeni u štakora pri dozi od 1500 mg/kg/dan, nisu bili statistički značajni. Iako aliskiren ima poznat iritacijski potencijal, smatra se da sigurnosne granice, koje su tijekom ispitivanja na zdravim dobrovoljcima dobivene u ljudi pri dozi od 300 mg, odgovaraju 9-11 puta većoj dozi na temelju koncentracija u stolici, ili 6 puta većoj dozi na temelju koncentracija u sluznici, u usporedbi s 250 mg/kg/dan u ispitivanju karcinogenosti u štakora.

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima mutagenosti aliskiren nije imao bilo kakav mutageni potencijal. Testovi su uključivali *in vitro* određivanja na stanicama bakterija i sisavaca, te *in vivo* ispitivanja na štakorima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s aliskirenom nisu otkrila dokaz embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti pri dozama do 600 mg/kg/dan u štakora, ili 100 mg/kg/dan u kunića. Na plodnost, prenatalni razvoj i postnatalni razvoj nije bilo utjecaja u štakora pri dozama do 250 mg/kg/dan. Doze u štakora i kunića predstavljale su sistemsku izloženost koja je bila od 1 do 4, odnosno 5 puta viša od najviše preporučene doze za ljude (300 mg).

Ispitivanja sigurnosne farmakologije nisu otkrila bilo kakve nuspojave na centralnu nervnu, respiratornu ili kardiovaskularnu funkciju. Nalazi dobiveni tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u životinja bili su u skladu s već poznatim lokalnim iritacijskim potencijalom ili s očekivanim farmakološkim učincima aliskirena.

Ispitivanja na mladim životinjama

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza provedeno je u mladim štakora 8 dana nakon okota tijekom 4 tjedna uz doze aliskirena od 30, 100 ili 300 mg/kg/dan. Visoki akutni mortalitet (u roku od nekoliko sati) i teški morbiditet uočeni su uz doze od 100 i 300 mg/kg/dan (2,3 i 6,8 puta više od najviše preporučene doze za ljude (eng. *maximum recommended human dose*, MRHD) na temelju mg/m^2 za odraslog bolesnika od 60 kg) pri čemu uzrok smrti nije bio utvrđen, a smrt se javila bez znakova ili prodromalnih simptoma. Omjer smrtonosne doze od 100 mg/kg/dan i razine bez uočenih štetnih učinaka (NOAEL) od 30 mg/kg/dan neočekivano je nizak.

Još jedno ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza provedeno je u mladim štakora 14 dana nakon okota tijekom 8 tjedana s dozom aliskirena od 30, 100 ili 300 mg/kg/dan. Odgođeni mortalitet uočen je uz 300 mg/kg/dan (8,5 puta više od MRHD-a na temelju mg/m^2 za odraslog bolesnika od 60 kg) pri čemu nije bio utvrđen uzrok smrti.

Kod preživjelih mladim štakora, nisu bili uočeni učinci na ponašanje ili sposobnost reprodukcije.

Izloženost aliskirenu u plazmi (AUC) u štakora u dobi od 8 dana bila je skoro 4 puta veća od izloženosti u štakora u dobi od 14 dana uz 100 mg/kg/dan. Izloženost aliskirenu u plazmi u štakora u dobi od 14 dana bila je od 85 do 387 puta veća nego u odraslim štakora starih 64 dana.

Ispitivanje s jednom dozom provedeno je u mladim štakora u dobi od 14, 21, 24, 28, 31 ili 36 dana nakon okota. Nije uočen mortalitet ili značajna toksičnost. Izloženost u plazmi bila je otprilike 100 puta veća u štakora starih 14 dana te 3 puta veća u štakora starih 21 dan u usporedbi s odraslim štakorima.

Ispitivanje mehanizma provedeno je da bi se istražio odnos između dobi, izloženosti aliskirenu te sazrijevanja ekspresije MDR1 i OATP2 u štakora. Rezultati su pokazali da su promjene izloženosti aliskirenu tijekom razvoja u korelaciji s ontogenezom sazrijevanja prijenosnika u jejunumu, jetri, bubrezima i mozgu.

Farmakokinetika aliskirena ocjenjivana je u štakora starih od 8 do 28 dana nakon intravenske primjene aliskirena od 3 mg/kg. Klirens aliskirena povećavao se ovisno o dobi. Klirens u štakora starih 8 ili 14 dana bio je sličan, ali u toj dobi klirens je bio samo oko 23% klirensa u štakora starih 21 dan te 16% klirensa u štakora starih 28 dana.

Ova ispitivanja upućuju na to da su prekomjerna izloženost aliskirenu (>400 puta viša u 8 dana starih štakora u usporedbi s odraslim štakorima) i visoka akutna toksičnost u mladim štakora uzrokovani nezrelim MDR1, što ukazuje na to da u pedijatrijskih bolesnika s nezrelim MDR1, postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Amlodipin

Podaci o sigurnosti amlodipina dobro su utvrđeni, klinički i neklinički.

Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja na reprodukciju štakora i miševa pokazala su odgodu datumaokota, produljeno trajanje okota i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora liječeni amlodipinom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od 10 mg/kg/dan (8 puta više* od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m²). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana bili liječeni amlodipin bezilatam u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron u plazmi, kao i smanjena gustoća sperme i smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutageneza

Štakori i miševi koji su dvije godine liječeni amlodipinom u ishrani pri koncentracijama koje su prema izračunu osiguravale razine dnevnih doza od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazali dokaz karcinogenosti. Najviša doza (za miševe slična, a za štakore dvostruka* od najviše preporučene kliničke doze od 10 mg izraženoj u mg/m²) bila je blizu najviše podnošljive doze za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila nikakeo učinke povezane s lijekom na razini gena ili na razini kromosoma.

*Na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

Rasilamlo

Preklinička ispitivanja sigurnosti pokazala su da se kombinacija aliskirena i amlodipina dobro podnosi u štakora. Nalazi 2-tjednoga i 13-tjednoga ispitivanja toksičnosti peroralne primjene lijeka u štakora bili su dosljedni onima s aliskirenom i amlodipinom kad su obje djelatne tvari bile primjenjivane zasebno. Nije bilo novih toksičnosti ili pogoršanja težine toksičnosti koja bi bila povezana s ijednom od komponenti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

PVC/PCTFE – Al blisteri:

18 mjeseci

PA/Al/PVC – Al blisteri:

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/poliklorotrifloroetilen (PCTFE) - Al kalendarski blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 14, 28, 56, 98 tableta

Višestruka pakiranja sadrže 280 tableta (20 pakiranja od 14)

PVC/poliklorotrifloroetilen (PCTFE) - Al blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 30, 90 tableta

Pakiranje s jediničnim dozama (perforirani blister djeljiv na jedinične doze) sadrži 56x1 tabletu

Višestruka pakiranja s jediničnim dozama (perforirani blister djeljiv na jedinične doze) sadrže 98x1 tabletu (2 pakiranja od 49x1)

PA/Al/PVC – Al kalendarski blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 14, 28, 56 tableta

Višestruka pakiranja sadrže 98 tableta (2 pakiranja od 49) i 280 tableta (20 pakiranja od 14)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja ili jačina.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Velika Britanija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/001-014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. travnja 2011.

Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta, konveksna, ovalna tableta s kosim rubovima, s utisnutom oznakom „T7“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rasilamlo je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran primjenom aliskirena ili amlodipina zasebno.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Rasilamlo je jedna tableta na dan.

Antihipertenzivni učinak se očituje unutar 1 tjedna, dok se gotovo maksimalni učinak postiže nakon otprilike 4 tjedna. Ako krvni tlak ostane nekontroliran nakon 4 do 6 tjedana terapije, dozu se može titirati do najviše 300 mg aliskirena/10 mg amlodipina. Dozu se mora individualizirati i prilagoditi prema kliničkom odgovoru bolesnika.

Rasilamlo se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekovima izuzimajući primjenu u kombinaciji s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) ili blokatorima receptora angiotenzina II (ARB) u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Doziranje u bolesnika neodgovarajuće kontroliranih monoterapijom aliskirenom ili amlodipinom
Rasilamlo 150 mg/10 mg se može primjeniti u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 10 mg ili s Rasilamlom 150 mg/5 mg.

Bolesnik koji tijekom terapije jednom od komponenti osjeti nuspojave zbog kojih je potrebno ograničiti dozu te komponente, može se prebaciti na Rasilamlo, koji sadrži nižu dozu te komponente, i postići sličan učinak na sniženja krvnog tlaka.

Prije prelaska na fiksnu kombinaciju doza preporučuje se individualno titriranje doze sa svakom od dvije komponente. Kada je klinički opravdano i u skladu s gore navedenim doziranjem, može se uzeti u obzir direktni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba početne doze (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² i 59-30 ml/min/1,73 m², vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Rasilamlo se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Oštećenje jetrene funkcije

Preporučena doziranja amlodipina nisu utvrđena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, stoga je nužan oprez kod primjene lijeka Rasilamlo bolesnicima s oštećenjem jetre.

Starije osobe (više od 65 godina)

Iskustva s primjenom lijeka Rasilamlo, osobito u bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih, ograničena su. Stoga je nužan osobit oprez u ovih bolesnika. Preporučena početna doza aliskirena u starijih bolesnika je 150 mg. S povećanjem doze na 300 mg u većine starijih bolesnika nije opaženo klinički značajno dodatno sniženje krvnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rasilamlo u djece u dobi do nenavršenih 18 godina nije još ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Rasilamlo je kontraindiciran u djece od rođenja do nenavršene 2 godine i ne bi se smio koristiti u djece u dobi od 2 do nenavršenih 6 godina zbog sigurnosnih problema uzrokovanih potencijalnom prekomjernom izloženosti aliskirenu (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 5.2, i 5.3).

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Tablete trebaju biti progutane cijele uz malo vode. Rasilamlo treba uzimati s laganim obrokom jednom na dan, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Treba izbjegavati istodobno uzimanje voćnog soka i/ili napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili drugih derivata dihidropiridina.
- Anamneza angioedema s aliskirenom.
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).
- Kontraindicirana je istodobna primjena aliskirena s ciklosporinom i itraconazolom, dva visoko potentna inhibitora P-glikoproteina (P-gp), i drugim potentnim P-gp inhibitorima (npr. kinidin) (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena lijeka Rasilamlo s ACEI-ima ili ARB-ima kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. aortalna stenoza visokog stupnja).
- Hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.
- Djeca od rođenja do nenavršene 2 godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

U slučaju teškog i ustrajnog proljeva potrebno je prekinuti terapiju lijekom Rasilamlo (vidjeti dio 4.8).

Kao i kod svakog drugog antihipertenzivnog lijeka pretjerano sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u bolesnika u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Hipotenzija, sinkopa, moždani udar, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) zabilježeni su u osjetljivih pojedinaca, osobito ako su se kombinirali lijekovi koji utječu na taj sustav (vidjeti dio 5.1). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranjem aliskirena s ACEI-om ili ARB-om. Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

Zatajenje srca

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Nema dostupnih podataka o kardiovaskularnoj smrtnosti i pobolu u bolesnika sa zatajenjem srca (vidjeti dio 5.1).

Aliskiren treba oprezno primjenjivati u bolesnika sa zatajenjem srca koji se liječe furosemidom ili torasemidom (vidjeti dio 4.5).

Rizik od simptomatske hipotenzije

Simptomatska hipotenzija se može pojaviti na početku liječenja lijekom Rasilamlo u sljedećim slučajevima:

- u bolesnika sa izrazito smanjenim volumenom tekućine ili bolesnika sa sniženom razinom natrija (npr. u onih koji primaju visoke doze diuretika) ili
- istodobna primjena aliskirena s drugim lijekovima koji djeluju na RAAS.

Volumen tekućine ili razina natrija se treba ispraviti prije primjene lijeka Rasilamlo ili, liječenje treba započeti uz pomni nadzor liječnika. U bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenom Rasilamlom u kratkotrajnim kontroliranim ispitivanjima incidencija hipotenzije bila je niska (0,2%).

Oštećenje bubrežne funkcije

U kliničkim ispitivanjima aliskiren nije ispitivan u hipertenzivnih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (kreatinin u serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ili $1,70 \text{ mg/dl}$ u žena, te $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ili $2,00 \text{ mg/dl}$ u muškaraca i/ili procijenjena brzina glomerularne filtracije (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dijalizom, nefrotskim sindromom ili renovaskularnom hipertenzijom u anamnezi. Rasilamlo se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin -aldosteron sustav, nužan je oprez kada se Rasilamlo daje u stanjima s predispozicijom za disfunkciju bubrega kao što su hipovolemija (npr. zbog gubitka krvi, teškog ili produljenog proljeva, produljenog povraćanja, itd), bolest srca, bolest jetre, šećerna bolest ili bolest bubrega. Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika koji su primali aliskiren prijavljeno je akutno zatajenje bubrega, reverzibilno nakon prekida liječenja. U slučaju pojave bilo kojih znakova zatajenja bubrega primjenu aliskirena treba odmah prekinuti.

Nakon stavljanja aliskirena u promet zabilježene su povišene vrijednosti kalija u serumu, što može biti dodatno potaknuto istodobnom uporabom drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili nesteroidnih prouupalnih lijekova (NSAID-a). U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužno potrebnom, savjetuje se periodička provjera funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu.

Oštećenje funkcije jetre

Poluvijek amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre; a preporuke za doziranje nisu utvrđene. Rasilamlo se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i s drugim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika sa aortalnom ili mitralnom stenozom, ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Stenoza bubrežne arterije

Nisu dostupni kontrolirani klinički podaci o primjeni lijeka Rasilamlo u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije, ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega. Međutim, kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteron sustav, postoji povećan rizik od insuficijencije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, kada se bolesnici sa stenozom bubrežne arterije liječe aliskirenom. Stoga je nužan oprez u tih bolesnika. U slučaju zatajenja bubrega liječenje se mora prekinuti.

Anafilaktičke reakcije i angioedem

Nakon stavljanja lijeka u promet opažene su anafilaktičke reakcije tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dio 4.8). Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteron sustav, angioedem ili simptomi koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) prijavljeni su u bolesnika liječenih aliskirenom.

Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem, čija je pojava u nekim slučajevima nastupila nakon primjene drugih lijekova koji mogu uzrokovati angioedem, uključujući blokatore RAAS-a (inhibitori angiotenzin – konvertirajućeg enzima ili blokatori receptora angiotenzina) (vidjeti dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni angioedem ili angioedemu slične reakcije kada se aliskiren primjenjivao istodobno sa ACEI-ima i/ili ARB-ima (vidjeti dio 4.8).

Potreban je poseban oprez u bolesnika sa sklonošću preosjetljivosti.

Bolesnici s angioedemom u anamnezi mogli bi imati povećani rizik pojave angioedema tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Stoga je nužan oprez pri propisivanju aliskirena bolesnicima s angioedemom u anamnezi i te bolesnike je potrebno vrlo pažljivo pratiti tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8), a osobito na početku liječenja.

Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili angioedem, primjenu Rasilamlo treba odmah prekinuti i omogućiti odgovarajuću terapiju i praćenje dok ne dođe do potpunog i trajnog nestanka znakova i simptoma. Bolesnici trebaju biti obaviješteni da prijave liječniku bilo koje znakove koji upućuju na alergijske reakcije, osobito teškoće pri disanju ili gutanju, oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica ili jezika. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan mora se primijeniti adrenalin. Osim toga, potrebno je omogućiti mjere neophodne za održavanje dišnih puteva bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Aliskiren je supstrat *P-glikoproteina* (P-gp) pa u djece s nezrelim sustavom prijenosa lijekova P-gp-om postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu. Dob u kojoj sustav prijenosa sazrijeva ne može se utvrditi (vidjeti dijelove 5.2 i 5.3). Stoga je Rasilamlo kontraindiciran u djece od rođenja do nenavršene 2 godine i ne bi se smio koristiti u djece u dobi od 2 do nenavršenih 6 godina.

Ograničeni podaci o sigurnosti primjene dostupni su iz farmakokinetičkog ispitivanja liječenja aliskirenom u 39 hipertenzivne djece u dobi od 6 do nenavršenih 18 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Informacije o interakcijama lijeka Rasilamlo

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Rasilamlo s drugim lijekovima. Stoga su u ovom dijelu prikazane informacije o poznatim interakcijama pojedinačnih djelatnih tvari s drugim lijekovima.

Istodobna primjena aliskirena i amlodipina u stanju dinamičke ravnoteže ne uzrokuje značajne promjene farmakokinetičke izloženosti (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) nijedne komponente u zdravih dobrovoljaca.

Informacije o interakcijama aliskirena

Kontraindicirano (vidjeti dio 4.3)

- *Potentni inhibitori P-gp-a*

Ispitivanje interakcije lijekova uz primjenu jednokratne doze lijeka u zdravih ispitanika pokazalo je da ciklosporin (200 i 600 mg) povećava C_{max} aliskirena u dozi od 75 mg otprilike 2,5 puta, a AUC otprilike 5 puta. Povećanje bi moglo biti više pri višim dozama aliskirena. U zdravih ispitanika itrakonazol (100 mg) povećava AUC aliskirena (150 mg) za 6,5 puta a C_{max} za 5,8 puta. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena aliskirena i potentnih inhibitora P-gp (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se (vidjeti dio 4.2)

- *Voćni sok i napitci koji sadrže biljne ekstrakte*

Uzimanje voćnog soka s aliskirenom rezultiralo je smanjenjem AUC-a i C_{max} -a aliskirena. Istodobna primjena soka od grejpa s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 61%, dok je istodobna primjena s aliskirenom 300 mg rezultirala smanjenjem AUC-a aliskirena za 38%. Istodobna primjena soka od naranče ili jabuke s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 62% odnosno smanjenjem AUC-a aliskirena za 63%. To je smanjenje vjerojatno zbog inhibicijskog djelovanja sastojaka voćnog soka na pohranu aliskirena posredovanu polipeptidnim prijenosnicima organskih aniona u gastrointestinalnom traktu. Stoga se zbog rizika od terapijskog neuspjeha voćni sok ne bi smio uzimati zajedno s lijekom Rasilamlo. Učinak napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) na apsorpciju aliskirena nije bio ispitivan. Međutim, spojevi koji mogu inhibirati pohranu aliskirena posredovanu polipeptidnim prijenosnicima organskih aniona vrlo su rasprostranjeni u voću, povrću, i mnogim drugim biljnim proizvodima. Stoga se napitci koji sadrže biljne ekstrakte, uključujući biljne čajeve, ne smiju uzimati zajedno s lijekom Rasilamlo.

Dvostruka blokada RAAS-a aliskirenom, ARB-ima ili ACEI-ima

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACEI-a, ARB-a ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, moždani udar, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Istodobna primjena zahtijeva oprez

- *P-gp interakcije*

U pretkliničkim ispitivanjima je otkriveno da MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) predstavlja glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju aliskirena i izlučivanje aliskirena putem žuči (vidjeti dio 5.2). Rifampicin, induktor P-gp-a, u kliničkom je ispitivanju smanjio bioraspoloživost aliskirena za približno 50%. Ostali induktori P-gp-a (Gospina trava) mogu smanjiti bioraspoloživost aliskirena. Iako to nije ispitano kod aliskirena, poznato je da P-gp također kontrolira pohranu različitih supstrata u tkiva i da P-gp inhibitori mogu povećati razine u tkivima više od razina u plazmi. Zbog toga P-gp inhibitori mogu povećati razine u tkivima više nego razine u plazmi. Mogućnost interakcija među lijekovima na mjestu P-gp-a će vjerojatno ovisiti o stupnju inhibicije ovog transportera.

- *Umjereni P-gp inhibitori*

Istodobna primjena ketokonazola (200 mg) ili verapamila (240 mg) s aliskirenom (300 mg) rezultirala je 76%-im odnosno 97%-im povećanjem AUC-a aliskirena. Očekuje se da bi promjena u razinama aliskirena u plazmi u prisutnosti ketokonazola ili verapamila bila unutar raspona koji bi se postigao kada bi se doza aliskirena udvostručila; u kontroliranim kliničkim ispitivanjima je otkriveno da se doze aliskirena do 600 mg, ili dvostruko više od najviše preporučene terapijske doze, dobro podnose. Pretklinička ispitivanja pokazuju da istodobna primjena aliskirena i ketokonazola pojačava gastrointestinalnu apsorpciju aliskirena i smanjuje njegovo izlučivanje putem žuči. Stoga je nužan oprez kada se aliskiren primjenjuje s ketokonazolom, verapamilom ili drugim umjerenim P-gp inhibitorima (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron).

- *Lijekovi koji utječu na razine kalija u serumu*

Istodobna primjena drugih lijekova koji utječu na RAAS, NSAIL-ova ili lijekova koji povisuju razine kalija u serumu (npr. diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, nadomjesne soli koje sadrže kalij, heparin) mogu dovesti do povišenja kalija u serumu. Ako se istodobna primjena s lijekom koji utječe na razinu kalija u serumu smatra nužnom, savjetuje se oprez.

- *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)*

Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin -aldosteron sustav, i NSAIL-i mogu smanjiti antihipertenzivni učinak aliskirena. U nekih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega (dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici) aliskiren dan istodobno s NSAIL-ovima mogu rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga primjena aliskirena s NSAIL-ima zahtijeva oprez, posebno u starijih bolesnika.

- *Furosemid i torasemid*

Istodobna peroralna primjena aliskirena i furosemida nije imala učinak na farmakokinetiku aliskirena, ali je smanjila izloženost furosemidu za 20-30% (učinak aliskirena na furosemid primijenjenog intramuskularno ili intravenski nije bio ispitivan). Nakon višekratnih doza furosemida (60 mg/dan) primijenjenih istodobno s aliskirenom (300 mg/dan) bolesnicima sa zatajanjem srca izlučivanje natrija mokraćom i volumen mokraće bili su smanjenji tijekom prva 4 sata za 31% odnosno za 24%, u usporedbi s bolesnicima koji su primali furosemid zasebno. Srednja vrijednost tjelesne težine bolesnika istodobno liječenih furosemidom i aliskirenom 300 mg (84,6 kg) bila je viša od težine bolesnika liječenih samo furosemidom (83,4 kg). Manje promjene u farmakokinetici i djelotvornosti furosemida bile su opažene uz aliskiren 150 mg/dan.

Dostupni klinički podaci nisu upućivali na to da su korištene više doze torasemida nakon istodobne primjene s aliskirenom. Poznato je da izlučivanjem torasemida putem bubrega posreduju prijenosnici organskih aniona (OAT). Aliskiren se minimalno izlučuje putem bubrega, a samo 0,6% doze aliskirena javlja se u mokraći nakon oralne primjene (vidjeti dio 5.2). Međutim, budući da se pokazalo da je aliskiren supstrat za polipeptidni prijenosnik organskih aniona 1A2 (OATP1A2) (vidjeti interakciju s inhibitorima polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (OATP)), postoji mogućnost da će aliskiren smanjiti izloženost torasemidu u plazmi ometanjem procesa apsorpcije.

U bolesnika liječenih s ooje, aliskirenom i peroralnim furosemidom ili torasemidom preporučuje se pratiti učinke furosemida ili torasemida kada se započinje i prilagođava terapija furosemidom, torasemidom ili aliskirenom kako bi se izbjegle promjene u volumenu izvanstanične tekućine i moguća preopterećenja volumena (vidjeti dio 4.4).

- *Varfarin*

Nisu ispitivani učinci aliskirena na farmakokinetiku varfarina.

- *Interakcije s hranom*

Pokazalo se da obroci (s niskim ili visokim sadržajem masti) značajno smanjuju apsorpciju aliskirena (vidjeti dio 4.2). Dostupni klinički podaci ne upućuju na dodatni učinak različite vrste hrane i/ili pića, međutim potencijal smanjenja biorasploživosti aliskirena zbog takvog dodatnog učinka nije bio ispitivan te se stoga ne može isključiti. Treba izbjegavati istodobno uzimanje aliskirena s voćnim sokom ili napitcima koji sadrže biljne ekstrakte, uključujući biljne čajeve.

Bez interakcija

- Lijekovi koji su istraživani u ispitivanjima kliničke farmakokinetike aliskirena uključuju acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat i hidroklorotiazid. Nisu otkrivene interakcije.

- Istodobna primjena aliskirena bilo s metforminom (↓28%), amlodipinom (↑29%) ili cimetidinom (↑19%) rezultirala je promjenom C_{max} ili AUC-u aliskirena između 20% i 30%. Kada je primijenjen s atorvastatinom, u stanju dinamičke ravnoteže aliskirena AUC i C_{max} povisili su se za 50%. Istodobna primjena aliskirena nije imala značajan utjecaj na farmakokinetiku atorvastatina, metformina ili amlodipina. Kao rezultat toga, nije potrebna prilagodba doze aliskirena ili ovih istodobno primijenjenih lijekova.

- Aliskiren može blago smanjiti biorasploživost digoksina i verapamila.

- *CYP450 interakcije*

Aliskiren ne inhibira CYP450 izoenzime (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zbog toga se ne očekuje da aliskiren utječe na sistemsku izloženost lijekovima koji te enzime inhibiraju, induciraju ili semetaboliziraju tim enzimima. Aliskiren se minimalno metabolizira putem enzima citokroma P450. Zbog toga se ne očekuju interakcije zbog inhibicije ili indukcije CYP450 izoenzima. Međutim, CYP3A4 inhibitori također često utječu na P-gp. Stoga se može očekivati povećana izloženost aliskirenu tijekom istodobne primjene s CYP3A4 inhibitorima koji također inhibiraju P-gp (vidjeti ostale reference za P-gp u dijelu 4.5).

- *P-gp supstrati ili slabi inhibitori*

Nisu opažene značajne interakcije s atenololom, digoksinom, amlodipinom ili cimetidinom. Kada je primijenjen s atorvastatinom (80 mg), AUC i C_{max} aliskirena (300 mg) u stanju dinamičke ravnoteže se povećao za 50%. U eksperimentalnih se životinja pokazalo da je P-gp glavna odrednica biorasploživosti aliskirena. Induktori P-gp-a (Gospina trava, rifampicin) stoga bi mogli smanjiti biorasploživost aliskirena.

- *Inhibitori polipeptidnih transportera organskih aniona (OATP)*

Preklinička ispitivanja pokazuju da bi aliskiren mogao biti supstrat polipeptidnih transportera organskih aniona. Stoga postoji potencijal za interakcije između inhibitora OATP-a i aliskirena kada se primjenjuju istodobno (vidjeti interakciju s voćnim sokom).

Informacije o interakcijama amlodipina

Učinci drugih lijekova na amlodipin

Oprez je potreban kod istodobne primjene

- *CYP3A4 inhibitori*

Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni protugljivični lijekovi, makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga bi moglo biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

- *CYP3A4 induktori*

Nema dostupnih podataka o učinku induktora CYP3A4 na amlodipin. Istodobna primjena CYP3A4 induktora (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*) mogla bi imati za posljedicu nižu koncentraciju amlodipina u plazmi. Potreban je oprez prilikom primjene amlodipina zajedno s CYP3A4 induktorima.

- *Sok od grejpa*

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja bioraspoloživosti, što rezultira pojačanim učincima na snižavanje krvnog tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih pojavi maligne hipertermije i u liječenju maligne hipertermije.

Učinci amlodipina na druge lijekove

- Učinci amlodipina na sniženje krvnog tlaka pojačavaju učinke drugih antihipertenzivnih lijekova .

- Istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.

Bez interakcija

- U kliničkim ispitivanjima interakcija amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili ciklosporina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Zdravstveni djelatnici koji propisuju Rasilamlo moraju savjetovati žene u reproduktivnoj dobi o mogućem riziku tijekom trudnoće. Prije planirane trudnoće Rasilamlo se mora unaprijed zamijeniti odgovarajućim alternativnim antihipertenzivnim liječenjem jer žene koje planiraju zatrudnjeti ne smiju uzimati Rasilamlo.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aliskirena u trudnica. Aliskiren nije bio teratogen u štakora ili kunića (vidjeti dio 5.3). Drugi lijekovi koji djeluju direktno na RAAS povezane su s ozbiljnim malformacijama fetusa i neonatalnom smrću. Kao i u slučaju bilo kojeg lijeka koji djeluje direktno na RAAS, aliskiren se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće te je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3).

Sigurnost amlodipina u trudnoći u ljudi nije utvrđena. Ispitivanja reprodukcije u štakora nisu pokazala toksičnost, osim odgode datuma okota i produljnog trajanja okota pri dozama 50 puta većim od najviše preporučene doze za ljude (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

Rasilamlo se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Rasilamlo je kontraindiciran tijekom drugoga i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3).

Ako se tijekom terapije utvrdi trudnoća, Rasilamlo se mora sukladno tome prekinuti čim je prije moguće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se aliskiren i/ili amlodipin u majčino mlijeko. Aliskiren se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

Budući da su informacije o izlučivanju aliskirena i amlodipina u majčino mlijeko u ljudi ili životinja nedostadni/ograničeni, ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojiljama se stoga ne preporučuje da uzimaju Rasilamlo.

Potrebno je odlučiti o tome treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od terapije Rasilamlom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o plodnosti s primjenom lijeka Rasilamlom.

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija prijavljene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka o mogućem učinku amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju sa štakorima nađene su nuspojave na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3). Aliskiren nije imao utjecaja na plodnost štakora pri dozi od 250 mg/kg/dan (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prilikom upravljanja vozilima ili rada na strojevima, mora se imati na umu da se tijekom uzimanja lijeka Rasilamlo povremeno mogu javiti omaglica ili omamljenost.

Amlodipin može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako bolesnici koji uzimaju amlodipin pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja mogla bi biti narušena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka Rasilamlo opisan u nastavku temelji se na kliničkim ispitivanjima provedenim s Rasilamlom i poznatim sigurnosnim profilima pojedinačnih komponenti aliskirena i amlodipina. Informacije o sigurnosti lijeka Rasilamlo u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih su ograničeni.

Najčešće nuspojave lijeka Rasilamlo su hipotenzija i periferni edem. Nuspojave koje su ranije prijavljene s jednom od pojedinačnih komponenti lijeka Rasilamlo (aliskiren i amlodipin), te uključene u tablični popis nuspojava, mogu se pojaviti i s lijekom Rasilamlom.

Tablični popis nuspojava:

Nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće navedene prve, na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave opažene s Rasilamlom ili u monoterapiji s jednom ili svakom od dvije komponente uključene su u tablici u nastavku. Za nuspojave opažene s više od jedne komponente fiksne kombinacije doza, najviša učestalost je navedena u tablici u nastavku.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo rijetko	Leukopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Anafilaktičke reakcije ^a , reakcije preosjetljivosti ^a
Vrlo rijetko	Alergijske reakcije ^{am}
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo rijetko	Hiperglikemija ^{am}

Psihijatrijski poremećaji	
Manje često	Nesаница ^{am} , promjene raspoloženja (uključujući anksioznost) ^{am} , depresija ^{am}
Rijetko	Konfuzija ^{am}
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Somnolencija ^{am} , glavobolja (osobito na početku liječenja) ^{am}
Manje često	Tremor ^{am} , disgeuzija ^{am} , sinkopa ^{am} , hipoestezija ^{am} , parestezija ^{am}
Vrlo rijetko	Hipertonija ^{am} , periferna neuropatija ^{am}
Poremećaji oka	
Manje često	Poremećaji vida (uključujući diplopiju) ^{am}
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Tinitus ^{am}
Nepoznato	Vrtoglavica ^a
Srčani poremećaji	
Često	Omaglica ^{a,am} , palpitacije ^{a,am} , periferni edem ^{c,a,am*}
Vrlo rijetko	Infarkt miokarda ^{am} , aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, i fibrilaciju atrija) ^{am}
Krvožilni poremećaji	
Često	Crvenilo uz osjećaj vrućine ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
Vrlo rijetko	Vaskulitis ^{am}
Poremećaji dišnog sustava prsišta i sredoprsja	
Manje često	Dispneja ^{a,am} , rinitis ^{am} , kašalj ^{a,am}
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Proljev ^a , bol u abdomenu ^{am} , mučnina ^{a,am}
Manje često	Povraćanje ^{a,am} , dispepsija ^{am} , promjene navike pražnjenja crijeva (uključujući proljev i konstipaciju) ^{am} , suha usta ^{am}
Vrlo rijetko	Pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplazija gingive ^{am}
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo rijetko	Hepatitis ^{a,am} , žutica ^{a,am} , povišeni jetreni enzimi (uglavnom upućuju na kolestazu) ^{am}
Nepoznato	Poremećaji jetre ^{a,**} , zatajenje jetre ^{a,***}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	Teške kožne nuspojave (SCAR) uključujući Stevens Johnsonov sindrom ^a , toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ^a , reakcije oralne sluznice ^a , osip ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikarija ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , promjena boje kože ^{am} , hiperhidroza ^{am} , egzantem ^{am}
Rijetko	Angioedem ^a , eritem ^a
Vrlo rijetko	Multiformni eritem ^{am} , ekfolijativni dermatitis ^{am} , Stevens-Johnsonov sindrom ^{am} , Quinckeov edem ^{am} , fotosenzibilnost ^{am}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Artralgiya ^{a,am} , oticanje gležnjeva ^{am}
Manje često	Mijalgija ^{am} , grčevi u mišićima ^{am} , bol leđima ^{am}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	Akutno zatajenje bubrega ^a , oštećenje bubrežne funkcije ^a , poremećaj mikcije ^{am} , nokturija ^{am} , učestalije mokrenje ^{am}

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	Impotencija ^{am} , ginekomastija ^{am}
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Umor ^{am}
Manje često	Bol u prsištu ^{am} , astenija ^{am} , bol ^{am} , malaksalost ^{am}
Pretrage	
Često	Hiperkalijemija ^a
Manje često	Povišeni jetreni enzimi ^a , povećanje tjelesne težine ^{am} , smanjenje tjelesne težine ^{am}
Rijetko	Sniženi hemoglobin ^a , sniženi hematokrit ^a , povišeni kreatinin u krvi ^a
Nepoznato	Hiponatrijemija ^a

^c Nuspojave opažene s Rasilamlom;

^a Nuspojave opažene u monoterapiji s aliskirenom;

^{am} Nuspojave opažene u monoterapiji s amlodipinom;

* Periferni edem je poznata nuspojava amlodipina ovisna o dozi, koja je također bila prijavljena i s terapijom aliskirenom nakon stavljanja tog lijeka u promet. Najčešće prijavljivana nuspojava lijeka Rasilamlo u kliničkim ispitivanjima bio je periferni edem čija je učestalost pojave bila niža ili jednaka onoj s odgovarajućim dozama amlodipina, ali viša od one s aliskirenom.

** Izolirani slučajevi poremećaja jetre s kliničkim simptomima i laboratorijski dokaz izraženije jetrene disfunkcije.

*** Uključujući jedan slučaj 'fulminantnog zatajenja jetre' prijavljen nakon stavljanja lijeka u promet, za kojeg se uzročno-posljedična veza s aliskirenom ne može isključiti.

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave ranije prijavljene s nekom od pojedinačnih komponenti mogu se pojaviti s Rasilamlom čak i ako nisu bile opažene u kliničkim ispitivanjima.

Aliskiren

Opis odabranih nuspojava:

Tijekom liječenja aliskirenom javile su se reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima angioedem i reakcije preosjetljivost javljali su se rijetko tijekom liječenja aliskirenom uz stope koje se mogu usporediti s liječenjem placebo ili komparatorima.

Slučajevi angioedema ili simptoma koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) su također prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet. Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem, čija je pojava u nekim slučajevima bila povezana s primjenom drugih lijekova za koje je poznato da uzrokuju pojavu angioedema, uključujući blokatore RAAS-a (ACEI-eve ili ARB-ove).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi angioedema ili angioedemu sličnih reakcija kada se aliskiren istodobno primjenjivao sa ACEI-ima i/ili ARB-ovima.

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije također su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

U slučaju bilo kakvih znakova koji ukazuju na reakciju preosjetljivosti/angioedem (osobito teškoće pri disanju ili gutanju, osip, svrbež, koprivnjača ili oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica i/ili jezika, omaglica), bolesnici trebaju prekinuti liječenje i obratiti se liječniku (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je artralgiya. U nekim slučajevima pojavila se kao dio reakcije preosjetljivosti.

Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika prijavljena je disfunkcija bubrega i slučajevi akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pretrage

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima su klinički značajne promjene standardnih laboratorijskih parametara bile manje često povezane s primjenom aliskirena. U kliničkim ispitivanjima hipertenzivnih bolesnika aliskiren nije imao klinički značajnih učinaka na ukupni kolesterol, HDL-kolesterol (HDL-C), trigliceride natašte, glukozu natašte ili mokraćnu kiselinu.

Hemoglobin i hematokrit: opažena su mala sniženja hemoglobina i hematokrita (srednja vrijednost sniženja od približno 0,05 mmol/l, odnosno 0,16 volumnog postotka). Niti jedan bolesnik nije prekinuo terapiju zbog anemije. Taj se učinak također viđen kod drugih lijekova koji djeluju na RAAS, kao što su ACEI-i i ARB-ovi.

Kalij u serumu: s aliskirenom su uočena povišenja kalija u serumu, a istodobna primjena drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili NSAIL-ova može ih dodatno pogoršati. U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužnom, savjetuje se periodično određivanje funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu.

Pedijatrijska populacija

Na temelju ograničene količine podataka o sigurnosti dostupnih iz farmakokinetičkog ispitivanja liječenja aliskirenom u 39 hipertenzivne djece u dobi od 6-17 godina, očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti slična onima viđenim u hipertenzivnih odraslih osoba. Kao što je slučaj i s drugim blokatorima RAAS-a, glavobolja je česta nuspojava u djece liječene aliskirenom.

Amlodipin

Prijavljeni su iznimni slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Ne postoji iskustvo s predoziranje lijekom Rasilamlo. Najvjerojatnija manifestacija predoziranja Rasilamlom bila bi hipotenzija povezana s antihipertenzivnim učinkom aliskirena i amlodipina.

Najvjerojatnije manifestacije predoziranja aliskirenom bila bi hipotenzija, koja je povezana s antihipertenzivnim učinkom aliskirena.

Dostupni podaci upućuju na to da jako predoziranje amlodipinom može rezultirati izrazitom perifernom vazodilatacijom te moguće, refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena hipotenzija uključujući šok sa smrtnim ishodom s amlodipinom.

Liječenje

Ako se pojavi simptomatska hipotenzija s Rasilamlo, treba započeti potpuno liječenje.

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, uz praćenje volumena cirkulirajuće tekućine i mokrenja.

Vazokonstriktor može pomoći u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacije za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može biti od koristi u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim bi slučajevima ispiranje želuca moglo biti korisno. U zdravih dobrovoljaca primjena aktivnog ugljena u roku do 2 sata nakon primjene 10 mg amlodipina dokazano smanjuje stopu apsorpcije amlodipina.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine, dijaliza vjerojatno ne bi bila od koristi.

U ispitivanju provedenom na bolesnicima u završnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD) na hemodijalizi klirens aliskirena dijalizom bio bi nizak (<2% peroralnog klirensa). Dijaliza stoga nije odgovarajuća za liječenje prekomjerne izloženosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin; inhibitor renina, ATK oznaka: C09XA53

Rasilamlo je kombinacija dva antihipertenzivna lijeka s komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: aliskiren pripada skupini direktnih inhibitora renina, dok amlodipin pripada skupini antagonista kalcija.

Rasilamlo

Primjena kombiniranog liječenja aliskirenom i amlodipinom proizlazi iz djelovanja ta dva lijeka na različite, ali komplementarne sustave koji reguliraju krvni tlak. Blokatori kalcijevih kanala djeluju tako da sprečavaju ulaz kalcija u glatke mišićne stanice u stijenci krvnih žila sprečavajući tako kontrakciju i vazokonstrukciju glatkih mišićnih stanica. Inhibitori renina suzbijaju enzimatsku aktivnost renina i tako blokiraju stvaranje angiotenzina II, glavne efektorske molekule renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS). Angiotenzin II uzrokuje vazokonstrukciju i reapsorpciju natrija i vode. Tako amlodipin direktno inhibira vazokonstrukciju i smanjuje vaskularnu rezistenciju, dok aliskiren, kontrolirajući stvaranje Ang II, također može inhibirati vazokonstrukciju, ali dodatno mijenja ravnotežu vode i natrija prema razinama potrebnim za normotenzivne uvjete. Kombinirano djelovanje aliskirena i amlodipina na ta dva ključna faktora regulacije krvnog tlaka (vazokonstrukcija i hipertenzivni učinci posredovani RAAS-om) razultiraju djelotvornijim antihipertenzivnim učincima nego viđenim s monoterapijom.

Rasilamlo je ispitivan u većem broju aktivnih i placebom kontroliranih ispitivanja te dugotrajnih ispitivanja koja su uključivala ukupno 5570 hipertenzivnih bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (dijastolički krvni tlak između 90 mmHg i 109 mmHg).

U hipertenzivnih bolesnika u kojih monoterapije komponentama nisu postigle odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka primjena lijeka Rasilamlo jednom dnevno dovela je do klinički značajnih, o dozi ovisnih sniženja oba, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka.

Kad se daje bolesnicima u kojih ni aliskirenom niti amlodipinom krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran, Rasilamlo nakon tjedan dana liječenja rezultira većim sniženjima krvnog tlaka nego monoterapije komponentama, dok se nakon četiri tjedna terapije postiže gotovo maksimalan učinak.

U ispitivanju 820 randomiziranih bolesnika u kojih liječenje aliskirenom 300 mg nije dovelo do odgovarajućeg odgovora, kombinacijom aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg postignuta je srednja vrijednost sniženja sistoličkog krvnog tlaka od 18,0 mmHg te dijastoličkog od 13,1 mmHg, što su statistički bila značajno veća sniženja od onih s monoterapijom aliskirenom 300 mg. Primjenom kombinirane doze 300 mg/5 mg također je pokazano statistički značajno veće sniženje krvnog tlaka nego monoterapijom aliskirenom 300 mg. U podskupini od 584 bolesnika kombinacijom aliskirena/amlodipina postignuta su dodatna sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 7,9/4,8 mmHg dozama od 300/5 mg i 11,7/7,7 mmHg dozama od 300/10 mg, u usporedbi s monoterapijom aliskirenom 300 mg (podskupinu čine bolesnici u kojih nije bilo abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike sistoličkoga krvnog tlaka (SBP) ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

U ispitivanju 847 randomiziranih bolesnika u kojih liječenje amlodipinom 10 mg nije dovelo do odgovarajućeg odgovora, kombinacije aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg odnosno 300 mg/10 mg dovele su do sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od 11,0/9,0 mmHg odnosno 14,4/11,0 mmHg, što su statistički bila veća sniženja nego ona postignuta monoterapijom amlodipinom 10 mg. U podskupini od 549 bolesnika, kombinacije aliskiren/amlodipin od 150/10 mg odnosno 300/10 mg postigle su dodatna sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od 4,0/2,2 mmHg odnosno 7,6/4,7 mmHg, u usporedbi s monoterapijom amlodipinom 10 mg (podskupinu su činili bolesnici u kojih nije bilo abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike SBP ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

U ispitivanju 545 randomiziranih bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na amlodipin 5 mg, primjena kombinacije aliskiren 150 mg/ amlodipin 5 mg rezultirala je većim sniženjem krvnog tlaka nego u onih bolesnika koji su ostali na amlodipinu 5 mg.

U 8-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom faktorijelnom ispitivanju paralelnih skupina u kojem je sudjelovalo 1688 randomiziranih bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom, liječenje Rasilamlom u dozama od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg dovelo je do klinički značajnih, o dozi ovisnih, sniženja srednje vrijednosti krvnog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) u rasponu između 20,6 mmHg odnosno 14,0 mmHg i 23,9 mmHg odnosno 16,5 mmHg, u usporedbi sa sniženjem od 15,4 mmHg odnosno 10,2 mmHg s aliskirenom 300 mg, 21,0 mmHg odnosno 13,8 mmHg s amlodipinom 10 mg te 6,8 mmHg odnosno 5,4 mmHg s placebo, u populaciji bolesnika s početnom srednjom vrijednošću krvnog tlaka od 157,3 mmHg odnosno 99,7 mmHg. Te su razlike bile statistički značajne naspram placebo i aliskirena u svim dozama. Sniženja krvnog tlaka ostvarena kombinacijom lijekova održana su tijekom čitavog 24-satnog intervala doziranja. U podskupini od 1069 bolesnika primjena lijeka Rasilamlo dovela je do sniženja srednje vrijednosti krvnog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) u rasponu između 20,6 mmHg odnosno 13,6 mmHg i 24,2 mmHg odnosno 17,3 mmHg (podskupinu su činili bolesnici bez abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike SBP-a ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

Sigurnost lijeka Rasilamlo ocjenjivana je u ispitivanjima do jedne godine trajanja.

Učinci lijeka Rasilamlo na smrtnost od svih uzroka i kardiovaskularnu smrtnost te na kardiovaskularni pobol i oštećenje ciljanih organa trenutačno nisu poznati.

Rasilamlo je primijenjen na više od 2800 bolesnika u završenim kliničkim ispitivanjima, uključujući 372 bolesnika najmanje jednu godinu ili dulje. Liječenje Rasilamlom u dozama do 300 mg/10 mg imalo je ukupnu incidenciju štetnih događaja sličnu onoj tijekom monoterapije komponentama. Incidencija štetnih događaja nije pokazala nikakvu vezu sa spolom, dobi, indeksom tjelesne mase, rasom ili etničkom pripadnošću. Nije bilo pojave novih nuspojava, specifičnih za Rasilamlo, osim onih za koje je već poznato da su povezane s monoterapijama pojedinačnim komponentama. U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 1688 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom do prekida terapije zbog štetnog kliničkoga događaja došlo je u 1,7% bolesnika liječenih Rasilamlom naspram 1,5% bolesnika kojima je davan placebo.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno aktivan, nepeptidni, potentni i selektivni direktni inhibitor renina u ljudi.

Inhibiranjem enzima renina aliskiren inhibira RAAS u trenutku aktivacije, blokirajući konverziju angiotenzinogena u angiotenzin I i snižavajući razine angiotenzina I i angiotenzina II. Dok drugi lijekovi koji inhibiraju RAAS (ACE-I i blokatori receptora angiotenzina II (ARB)), uzrokuju kompenzatorni porast aktivnosti renina u plazmi (ARP), liječenje aliskirenom snižava ARP u hipertenzivnih bolesnika za približno 50 do 80%. Slična su sniženja nađena kada je aliskiren kombiniran s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Trenutno nisu poznate kliničke implikacije razlika u učinku na APR.

Hipertenzija

U hipertenzivnih bolesnika, primjena aliskirena jedanput dnevno u dozama od 150 mg i 300 mg osigurala je sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka ovisno o dozi, koje je održavano tijekom čitavog 24-satnog doznog intervala (održavajući korist u ranim jutarnjim satima) sa srednjom vrijednošću omjera najviše i najniže vrijednosti za dijastolički odgovor do 98% pri dozi od 300 mg. 85 do 90% maksimalnog učinka sniženja krvnoga tlaka opaženo je nakon 2 tjedna. Učinak sniženja krvnoga tlaka održavan je tijekom dugotrajnog liječenja, a nije ovisio o dobi, spolu, indeksu tjelesne mase ni etničkoj pripadnosti. Aliskiren je ispitivan u 1864 bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih te u 426 bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih.

Ispitivanja monoterapije aliskirenom pokazala su učinke snižavanja krvnoga tlaka koji se mogu usporediti s drugim skupinama antihipertenzivnih lijekova, uključujući izabrane ACEI-e i ARB-ove. U usporedbi s diuretikom (hidroklorotiazid - HCTZ), aliskiren je u dozi od 300 mg snizio sistolički/dijastolički krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, u usporedbi s 14,4/10,5 mmHg za HCTZ u dozi od 25 mg nakon 12 tjedana liječenja.

Dostupna su klinička ispitivanja kombinirane terapije aliskirena dodanog diuretikumu hidroklorotiazidu i blokatoru kalcijevih kanala atenololu. Te su se kombinacije dobro podnosile. Aliskiren je izazvao dodatni učinak na snižavanje krvnoga tlaka, kada je dodan hidroklorotiazidu.

Djelotvornost i sigurnost terapije temeljene na aliskirenu uspoređivana je s terapijom temeljenoj na ramiprilu u 9-mjesečnom ispitivanju neinferiornosti u kojem je sudjelovao 901 stariji bolesnik (≥ 65 godina) s esencijalnom sistoličkom hipertenzijom. Aliskiren 150 mg ili 300 mg na dan ili ramipril 5 mg ili 10 mg na dan primjenjivani su 36 tjedana s mogućom dodatnom terapijom hidroklorotiazidom (12,5 mg ili 25 mg) u 12. tjednu i amlodipinom (5 mg ili 10 mg) u 22. tjednu. Tijekom razdoblja od 12 tjedana monoterapija aliskirenom snizila je sistolički/dijastolički krvni tlak za 14,0/5,1 mmHg, u usporedbi s 11,6/3,6 mmHg za ramipril, što dosljedno ukazuje da aliskiren nije inferioran ramiprilu u izabranim dozama te da su razlike u sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku bile statistički značajne. Podnošljivost je bila usporediva u obje liječene skupine, no kašalj je bio češće prijavljivan tijekom liječenja ramiprilom nego tijekom liječenja aliskirenom (14,2% naspram 4,4%), dok je proljev bio češći tijekom liječenja aliskirenom nego tijekom liječenja ramiprilom (6,6% naspram 5,0%).

U 8-tjednom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 754 hipertenzivnih starijih (≥ 65 godina) i vrlo starijih bolesnika (30% ≥ 75 godina) aliskiren u dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg dovodio je do statistički značajnog superiornog sniženja krvnog tlaka (sistoličkog i dijastoličkog) u usporedbi s placebom. Nije otkriven nikakav dodatni učinak 300 mg aliskirena u usporedbi sa 150 mg aliskirena na snižavanje krvnog tlaka. Sve tri doze dobro su se podnosile među starim i među vrlo starim bolesnicima.

U bolesnika liječenih u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza hipotenzije nakon prve doze niti je zamijećen učinak na brzinu pulsa. Prekomjerna hipotenzija je manje često (0,1%) viđena u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenih samo aliskirenom. Hipotenzija je također bila manje česta (<1%) tijekom kombinirane terapije s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Prestankom liječenja krvni se tlak tijekom razdoblja od nekoliko tjedana postupno vraćao prema početnim razinama, pri čemu nije bilo dokaza o postojanju povratnog učinka na krvni tlak ili ARP.

U 36-tjednom ispitivanju u koje je bilo uključeno 820 bolesnika s ishemijskom disfunkcijom lijevog ventrikula nisu otkrivene nikakve promjene u ventrikularnom remodeliranju prema volumenu lijevog ventrikula na kraju sistole s aliskirenom u usporedbi s placebom dodanom osnovnoj terapiji.

Kombinirane stope kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zbog zatajenja srca, ponovljenog srčanog udara, moždanog udara i oživljavanja nakon iznenadne smrti bile su slične i u skupini na aliskirenu i u placebo skupini. Međutim, u bolesnika koji su primali aliskiren stopa hiperkalijemije, hipotenzije i disfunkcije bubrega bila je značajno viša u usporedbi s placebo skupinom.

Aliskiren je ocjenjivan s obzirom na kardiovaskularnu i/ili bubrežnu korist u dvostruko slijepom placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 8606 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega (koja se dokazuje proteinurijom i/ili GFR-om <60 ml/min/1,73 m²) sa ili bez kardiovaskularne bolesti. U većine bolesnika arterijski krvni tlak bio je dobro kontroliran na početku. Primarni ishod bio je kompozit kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija.

U ovom ispitivanju aliskiren 300 mg bio je uspoređivan s placebom kad su aliskiren odnosno placebo dodani standardnoj terapiji koja je uključivala ili neki inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokator receptora angiotenzina. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto jer nije bilo vjerojatno da će ispitanici imati koristi od aliskirena. Završni rezultati ispitivanja pokazali su omjer hazarda za primarni ishod od 1,097 u korist placeba (95,4% interval pouzdanosti: 0,987, 1,218, 2-strani p=0,0787). Osim toga, s aliskirenom je u usporedbi s placebom opažena povećana incidencija štetnih događaja (38,2% naspram 30,3%). Osobito je opažena povećana incidencija ishoda disfunkcije bubrega (14,5% naspram 12,4%), hiperkalijemije (39,1% naspram 29,0%), događaja povezanih s hipotenzijom (19,9% naspram 16,3%) i utvrđenog moždanog udara (3,4% naspram 2,7%). Povećana incidencija moždanog udara bila je veća u bolesnika s insuficijencijom bubrega.

Aliskiren 150 mg (povećan na 300 mg ako se podnosi) dodan konvencionalnoj terapiji, bio je ocijenjen u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju provedenom na 1639 bolesnika sa smanjenom ejeckijskom frakcijom koji su bili hospitalizirani zbog epizode akutnog zatajenja srca (NYHA klasa III–IV), a koji su na početku bili hemodinamički stabilni. Primarni ishod bio je kardiovaskularna smrt ili ponovna hospitalizacija zbog zatajenja srca u roku od 6 mjeseci; sekundarni ishodi bili su procijenjeni u roku od 12 mjeseci.

Ispitivanje nije pokazalo korist aliskirena kad se primjenjuje uz standardnu terapiju kod akutnog zatajenja srca, a pokazalo je povećani rizik od kardiovaskularnih događaja u pacijenata sa šećernom bolesti. Rezultati ispitivanja ukazali su na neznan učinak aliskirena uz omjer hazarda od 0,92 (95% interval pouzdanosti: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren naspram placeba). Različiti terapijski učinci aliskirena zabilježeni su za ukupnu smrtnost u roku od 12 mjeseci ovisno o statusu šećerne bolesti. U podskupini bolesnika sa šećernom bolesti omjer hazarda bio je 1,64 u korist placeba (95% interval pouzdanosti: 1,15-2,33), dok je omjer hazarda u podskupini bolesnika bez šećerne bolesti bio 0,69 u korist aliskirena (95% interval pouzdanosti: 0,50-0,94); p-vrijednost za interakciju = 0,0003. Povećana incidencija hiperkalijemije (20,9% naspram 17,5%), oštećenje/zatajenje bubrega (16,6% naspram 12,1%) i hipotenzija (17,1% naspram 12,6%) uočeni su u skupini koja je primala aliskiren u odnosu na onu koja je primala placebo i bili su veći u bolesnika sa šećernom bolesti.

Trenutno nisu poznati učinci aliskirena na smrtnost i kardiovaskularni pobol.

Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti aliskirena u bolesnika sa zatajenjem srca trenutno nisu dostupni.

Srčana elektrofiziologija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom i aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju, u kojem je korištena standardna i Holter elektrokardiografija, nije prijavljen učinak na QT-interval.

Amlodipin

Amlodipinska komponenta lijeka Rasilamlo inhibira transmembranski ulaz kalcijevih iona u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na direktnom relaksirajućem učinku na glatki mišić krvnih žila što uzrokuje smanjenje periferne rezistencije u krvnim žilama i krvnog tlaka. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na oba, dihidropiridinska i ne-dihidropiridinska vezna mjesta.

Kontraktilni procesi srčanog mišića i glatkog mišića krvnih žila ovise o kretanju izvanstaničnih kalcijevih iona u ove stanice kroz specifične ionske kanale.

Nakon primjene terapijskih doza bolesnicima s hipertenzijom, amlodipin dovodi do vazodilatacije što rezultira sniženjem krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju. Ova sniženja krvnog tlaka nisu praćena značajnom promjenom srčane frekvencije ili razina katekolamina u plazmi kod kroničnog predoziranja.

Koncentracije u plazmi su u korelaciji s učinkom u mladih i u starih bolesnika.

U hipertenzivnih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežne vaskularne rezistencije i povećanjem brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrege, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tijekom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na dp/dt ili na krajnji dijastolički tlak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu terapijskih doza intaktnim životinjama i ljudima, čak i kada se primjenjivao istodobno s beta-blokatorima u ljudi.

Amlodipin ne mijenja funkciju sinoatrijskog čvora ili atrioventrikularno provođenje u intaktnih životinja ili ljudi. U kliničkim ispitivanjima u kojima je amlodipin primjenjivan u kombinaciji s beta-blokatorima bolesnicima ili s hipertenzijom ili anginom pektoris, nisu opažene nuspojave vezane uz elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je pokazao korisne kliničke učinke u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom pektoris, vazospastičnom anginom i angiografski dokumentiranom bolešću koronarnih arterija.

Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da ti lijekovi mogu povećati rizik budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Primjena u bolesnika s hipertenzijom

Randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje pobola smrtnosti pod nazivom Antihipertenzivno ispitivanje i liječenje snižavanja lipida a u cilju sprečavanja srčanog udara (ALLHAT) provedeno je da bi se usporedile novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije s terapijom tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5-25 mg/dan u blagoj do umjerenoj hipertenziji.

Randomizirano je ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih praćenih u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), šećernu bolest tip 2 (36,1%), lipoprotein visoke gustoće - kolesterol <35 mg/dl ili <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivni status pušača (21,9%).

Primarni ishod bio je kompozit koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu: omjer rizika (OR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Među sekundarnim ishodima incidencija zatajenja srca (komponenta kompozita kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u skupini na amlodipinu u usporedbi sa skupinom na klortalidonu (10,2% naspram 7,7%, OR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Međutim, kad je riječ o smrtnosti od svih uzroka, između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu nije bilo značajne razlike OR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rasilamlo u svim podskupinama pedijatrijske populacije s esencijalnom hipertenzijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Aliskiren

Apsorpcija

Nakon peroralne apsorpcije, vršne koncentracije aliskirena u plazmi se postižu nakon 1-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost aliskirena je približno 2-3%. Obroci s visokim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 85% i AUC za 70%. U stanju dinamičke ravnoteže u hipertenzivnih bolesnika obroci s niskim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 76% i AUC $_{0-tau}$ za 67%. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 5-7 dana nakon primjene jednom dnevno, a razine u stanju dinamičke ravnoteže su približno 2 puta veće nego s početnom dozom.

Prijenosnici

U pretkliničkim ispitivanjima otkriveno je da je MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju i izlučivanje aliskirena putem žuči.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je približno 135 litara, što pokazuje da se aliskiren u velikoj mjeri distribuira u ekstravaskularni prostor. Aliskiren se umjereno veže na proteine plazme (47-51%) i vezanje ne ovisi o koncentraciji.

Biotransformacija i eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka je oko 40 sati (raspon 34-41 sat). Aliskiren se uglavnom eliminira kao nepromijenjeni lijek u stolici (78%). Metabolizira se približno 1,4% ukupne peroralne doze. Enzim odgovoran za taj metabolizam je CYP3A4. Nakon peroralne primjene približno 0,6% doze nađe se u mokraći. Nakon intravenske primjene srednja vrijednost klirensa iz plazme je približno 9 l/h.

Linearnost

Izloženost aliskirenu povećala se više nego razmjerno povećanju doze. Nakon primjene jednokratne doze u rasponu doza od 75 do 600 mg, 2 puta povećanje doze rezultira ~2,3-, odnosno 2,6 puta povećanjem AUC-a, odnosno C_{max} -a. U stanju dinamičke ravnoteže nelinearnost može biti izraženija. Nisu utvrđeni mehanizmi koji su odgovorni za odstupanje od linearnosti. Mogući mehanizam je zasićenje transportera na mjestu apsorpcije ili na hepatobilijarnom putu klirensa.

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju liječenja aliskirenom u 39 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina koji su dobivali dnevne doze od 2 mg/kg ili 6 mg/kg aliskirena primijenjenog u obliku granula (3,125 mg/tableta), farmakokinetički parametri bili su slični onima u odraslih osoba. Rezultati ovog ispitivanja nisu upućivali na to da dob, tjelesna težina ili spol imaju bilo kakav značajan učinak na sistemsku izloženost aliskirenu (vidjeti dio 4.2).

Rezultati iz in vitro ispitivanja MDR1 u ljudskom tkivu ukazali su na obrazac sazrijevanja MDR1 (P-gp) prijenosnika ovisan o dobi i tkivu. Uočena je velika varijabilnost između pojedinaca u razinama ekspresije mRNK (do 600 puta). Ekspresija mRNK za MDR1 u jetri bila je statistički značajno niža u uzorcima od fetusa, novorođenčadi i dojenčadi do 23 mjeseca.

Dob u kojoj sazrijeva sustav prijenosa ne može se utvrditi. Postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu u djece s nezrelim MDR1 (P-gp) sustavom (vidjeti "Prijenosnici" iznad u tekstu i dijelove 4.2, 4.4 i 5.3).

Amlodipin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene terapijskih doza samo amlodipina, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se 6-12 sati. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64% i 80%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Volumen distribucije je približno 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja s amlodipinom pokazala su da se otprilike 97,5% cirkulirajućeg amlodipina veže na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Amlodipin se u velikoj mjeri (približno 90%) metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita, pri čemu se 10% nepromijenjenog lijeka i 60% metabolita izlučuje mokraćom.

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna poluvijekom eliminacije od približno 30 do 50 sati. U stanju dinamičke ravnoteže razine u plazmi postižu se nakon kontinuirane primjene tijekom 7-8 dana.

Linearnost

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza od 5 mg i 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Nakon peroralne primjene lijeka Rasilamlo medijan vremena do vršne koncentracije u plazmi je unutar 3 sata s aliskirenom odnosno 8 sati s amlodipinom. Stopa i opseg apsorpcije lijeka Rasilamlo natašte slični su onima aliskirena i amlodipina primijenjenih kao zasebne monoterapije. Ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima laganog obroka nije provedeno za Rasilamlo.

Rezultati ispitivanja učinka hrane uz uzimanje standardnoga punomasnog obroka s tabletom s fiksnom kombinacijom doza od 300 mg/10 mg, pokazali su da hrana smanjuje stopu i opseg apsorpcije aliskirena u tableti s fiksnom kombinacijom sa sličnom magnitudom učinka kao i u monoterapiji aliskirenom. Dosljedno formulaciji monoterapije, hrana nije imala učinak na farmakokinetiku amlodipina u tableti s fiksnom kombinacijom.

Karakteristike u bolesnika

Aliskiren

Aliskiren je učinkovita antihipertenzivna terapija koja se uzima jedanput na dan u odraslih bolesnika, bez obzira na spol, dob, indeks tjelesne mase i etničku pripadnost.

AUC je 50% viši u starijih (>65 godina) nego u mladim ispitanika. Spol, tjelesna težina i etnička pripadnost nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku aliskirena.

Farmakokinetika aliskirena ispitivana je u bolesnika s različitim stupnjevima insuficijencije bubrega. Relativni AUC i C_{max} aliskirena u ispitanika s oštećenjem bubrega bili su u rasponu između 0,8 do 2 puta veći od razina u zdravih ispitanika nakon primjene jednokratne doze u stanju dinamičke ravnoteže. Ove opažene promjene nisu bile u korelaciji s težinom oštećenja bubrega. U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba početne doze aliskirena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Aliskiren se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirena bila je ocjenjivana u bolesnika na hemodijalizi u završnom stadiju bubrežne bolesti. Peroralna primjena jednokratne doze aliskirena od 300 mg bila je povezana s vrlo malim promjenama u farmakokinetici aliskirena (promjena C_{max} -a za manje od 1,2 puta, povećanje AUC-a do najviše 1,6 puta) u usporedbi s usporedivim zdravim ispitanicima. Vrijeme hemodijalize nije značajno izmijenilo farmakokinetiku aliskirena u bolesnika s ESRD-om. Ako se primjena aliskirena u bolesnika s ESRD-om na hemodijalizi smatra nužno potrebnom, u takvih bolesnika prilagodba doze stoga nije opravdana. Međutim, primjena aliskirena ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Na farmakokinetiku aliskirena nije značajno utjecala blaga do teška bolest jetre bolesnika. Sukladno tome, nije potrebna prilagodba početne doze aliskirena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Amlodipin

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slična je u starijih i mlađih bolesnika. Klirens amlodipina obično je smanjen uz posljedična povećanja AUC-a i poluvijeka eliminacije u starijih bolesnika. Povišenja AUC-a i poluvijeka eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bila su očekivana za bolesnike te dobne skupine u ovom ispitivanju (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanje populacijske farmakokinetike provedeno je u 74 hipertenzivne djece u dobi od 1-17 godina (s 34 bolesnika u dobi 6-12 godina, a 28 bolesnika u dobi 13-17 godina) koji su primali amlodipin u dozama od 1,25 mg do 20 mg bilo jednom ili dvaput dnevno. U djece u dobi 6-12 godina i adolescenata u dobi 13-17 godina tipičan peroralni klirens (CL/F) bio je 22,5 odnosno 27,4 l/h u muških te 16,4 odnosno 21,3 l/h u ženskih ispitanika. Uočena je velika varijabilnost u izloženosti između pojedinaca. Podaci prijavljeni u djece mlađe od 6 godina su ograničeni.

Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe u značajnoj mjeri na farmakokinetiku amlodipina.

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim povećanjem AUC-a za približno 40-60%. Stoga je nužan oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Aliskiren

Karcinogeni potencijal je određivan u 2-godišnjem ispitivanju na štakorima i 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima. Karcinogeni potencijal nije otkriven. Jedan adenom kolona i jedan adenokarcinom cekuma, koji su zabilježeni u štakora pri dozi od 1500 mg/kg/dan, nisu bili statistički značajni. Iako aliskiren ima poznat iritacijski potencijal, smatra se da sigurnosne granice, koje su tijekom ispitivanja na zdravim dobrovoljcima dobivene u ljudi pri dozi od 300 mg, odgovaraju 9-11 puta većoj dozi na temelju koncentracija u stolici, ili 6 puta većoj dozi na temelju koncentracija u sluznici, u usporedbi s 250 mg/kg/dan u ispitivanju karcinogenosti u štakora.

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima mutagenosti aliskiren nije imao bilo kakav mutageni potencijal. Testovi su uključivali *in vitro* određivanja na stanicama bakterija i sisavaca, te *in vivo* ispitivanja na štakorima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s aliskirenom nisu otkrila dokaz embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti pri dozama do 600 mg/kg/dan u štakora, ili 100 mg/kg/dan u kunića. Na plodnost, prenatalni razvoj i postnatalni razvoj nije bilo utjecaja u štakora pri dozama do 250 mg/kg/dan. Doze u štakora i kunića predstavljale su sistemsku izloženost koja je bila od 1 do 4, odnosno 5 puta viša od najviše preporučene doze za ljude (300 mg).

Ispitivanja sigurnosne farmakologije nisu otkrila bilo kakve nuspojave na centralnu nervnu, respiratornu ili kardiovaskularnu funkciju. Nalazi dobiveni tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u životinja bili su u skladu s već poznatim lokalnim iritacijskim potencijalom ili s očekivanim farmakološkim učincima aliskirena.

Ispitivanja na mladim životinjama

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza provedeno je u mladim štakora 8 dana nakon okota tijekom 4 tjedna uz doze aliskirena od 30, 100 ili 300 mg/kg/dan. Visoki akutni mortalitet (u roku od nekoliko sati) i teški morbiditet uočeni su uz doze od 100 i 300 mg/kg/dan (2,3 i 6,8 puta više od najviše preporučene doze za ljude (eng. *maximum recommended human dose*, MRHD) na temelju mg/m^2 za odraslog bolesnika od 60 kg) pri čemu uzrok smrti nije bio utvrđen, a smrt se javila bez znakova ili prodromalnih simptoma. Omjer smrtonosne doze od 100 mg/kg/dan i razine bez uočenih štetnih učinaka (NOAEL) od 30 mg/kg/dan neočekivano je nizak.

Još jedno ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza provedeno je u mladim štakora 14 dana nakon okota tijekom 8 tjedana s dozom aliskirena od 30, 100 ili 300 mg/kg/dan. Odgođeni mortalitet uočen je uz 300 mg/kg/dan (8,5 puta više od MRHD-a na temelju mg/m^2 za odraslog bolesnika od 60 kg) pri čemu nije bio utvrđen uzrok smrti.

Kod preživjelih mladim štakora, nisu bili uočeni učinci na ponašanje ili sposobnost reprodukcije.

Izloženost aliskirenu u plazmi (AUC) u štakora u dobi od 8 dana bila je skoro 4 puta veća od izloženosti u štakora u dobi od 14 dana uz 100 mg/kg/dan. Izloženost aliskirenu u plazmi u štakora u dobi od 14 dana bila je od 85 do 387 puta veća nego u odraslim štakora starih 64 dana.

Ispitivanje s jednom dozom provedeno je u mladim štakora u dobi od 14, 21, 24, 28, 31 ili 36 dana nakon okota. Nije uočen mortalitet ili značajna toksičnost. Izloženost u plazmi bila je otprilike 100 puta veća u štakora starih 14 dana te 3 puta veća u štakora starih 21 dan u usporedbi s odraslim štakorima.

Ispitivanje mehanizma provedeno je da bi se istražio odnos između dobi, izloženosti aliskirenu te sazrijevanja ekspresije MDR1 i OATP2 u štakora. Rezultati su pokazali da su promjene izloženosti aliskirenu tijekom razvoja u korelaciji s ontogenezom sazrijevanja prijenosnika u jejunumu, jetri, bubrezima i mozgu.

Farmakokinetika aliskirena ocjenjivana je u štakora starih od 8 do 28 dana nakon intravenske primjene aliskirena od 3 mg/kg. Klirens aliskirena povećavao se ovisno o dobi. Klirens u štakora starih 8 ili 14 dana bio je sličan, ali u toj dobi klirens je bio samo oko 23% klirensa u štakora starih 21 dan te 16% klirensa u štakora starih 28 dana.

Ova ispitivanja upućuju na to da su prekomjerna izloženost aliskirenu (>400 puta viša u 8 dana starih štakora u usporedbi s odraslim štakorima) i visoka akutna toksičnost u mladim štakora uzrokovani nezrelim MDR1, što ukazuje na to da u pedijatrijskih bolesnika s nezrelim MDR1, postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Amlodipin

Podaci o sigurnosti amlodipina dobro su utvrđeni, klinički i neklinički.

Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja na reprodukciju štakora i miševa pokazala su odgodu datuma okota, produljeno trajanje okota i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora liječeni amlodipinom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od 10 mg/kg/dan (8 puta više* od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m²). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana bili liječeni amlodipin bezilatam u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron u plazmi, kao i smanjena gustoća sperme i smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutageneza

Štakori i miševi koji su dvije godine liječeni amlodipinom u ishrani pri koncentracijama koje su prema izračunu osiguravale razine dnevnih doza od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazali dokaz karcinogenosti. Najviša doza (za miševе slična, a za štakore dvostruka* od najviše preporučene kliničke doze od 10 mg izraženoj u mg/m²) bila je blizu najviše podnošljive doze za miševе, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila nikakeo učinke povezane s lijekom na razini gena ili na razini kromosoma.

*Na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

Rasilamlo

Preklinička ispitivanja sigurnosti pokazala su da se kombinacija aliskirena i amlodipina dobro podnosi u štakora. Nalazi 2-tjednoga i 13-tjednoga ispitivanja toksičnosti peroralne primjene lijeka u štakora bili su dosljedni onima s aliskirenom i amlodipinom kad su obje djelatne tvari bile primjenjivane zasebno. Nije bilo novih toksičnosti ili pogoršanja težine toksičnosti koja bi bila povezana s ijednom od komponenti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

PVC/PCTFE – Al blisteri:

18 mjeseci

PA/Al/PVC – Al blisteri:

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/poliklorotrifloroetilen (PCTFE) - Al kalendarski blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 14, 28, 56, 98 tableta

Višestruka pakiranja sadrže 280 tableta (20 pakiranja od 14)

PVC/poliklorotrifloroetilen (PCTFE) - Al blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 30, 90 tableta

Pakiranje s jediničnim dozama (perforirani blister djeljiv na jedinične doze) sadrži 56x1 tabletu

Višestruka pakiranja s jediničnim dozama (perforirani blister djeljiv na jedinične doze) sadrže 98x1 tabletu (2 pakiranja od 49x1)

PA/Al/PVC – Al kalendarski blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 14, 28, 56 tableta

Višestruka pakiranja sadrže 98 tableta (2 pakiranja od 49) i 280 tableta (20 pakiranja od 14)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja ili jačina.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Velika Britanija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/015-028

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. travnja 2011.

Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tamnožuta, konveksna, ovalna tableta s kosim rubovima, s utisnutom oznakom „T11“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rasilamlo je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran primjenom aliskirena ili amlodipina zasebno.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Rasilamlo je jedna tableta na dan.

Antihipertenzivni učinak se očituje unutar 1 tjedna, dok se gotovo maksimalni učinak postiže nakon otprilike 4 tjedna. Ako krvni tlak ostane nekontroliran nakon 4 do 6 tjedana terapije, dozu se može titirati do najviše 300 mg aliskirena/10 mg amlodipina. Dozu se mora individualizirati i prilagoditi prema kliničkom odgovoru bolesnika.

Rasilamlo se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekovima izuzimajući primjenu u kombinaciji s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) ili blokatorima receptora angiotenzina II (ARB) u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Doziranje u bolesnika neodgovarajuće kontroliranih monoterapijom aliskirenom ili amlodipinom
Rasilamlo 300 mg/5 mg se može primjeniti u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo aliskirenom 300 mg ili s Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Bolesnik koji tijekom terapije jednom od komponenti osjeti nuspojave zbog kojih je potrebno ograničiti dozu te komponente, može se prebaciti na Rasilamlo, koji sadrži nižu dozu te komponente, i postići sličan učinak na sniženja krvnog tlaka.

Prije prelaska na fiksnu kombinaciju doza preporučuje se individualno titriranje doze sa svakom od dvije komponente. Kada je klinički opravdano i u skladu s gore navedenim doziranjem, može se uzeti u obzir direktni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba početne doze (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² i 59-30 ml/min/1,73 m², vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Rasilamlo se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Oštećenje jetrene funkcije

Preporučena doziranja amlodipina nisu utvrđena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, stoga je nužan oprez kod primjene lijeka Rasilamlo bolesnicima s oštećenjem jetre.

Starije osobe (više od 65 godina)

Iskustva s primjenom lijeka Rasilamlo, osobito u bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih, ograničena su. Stoga je nužan osobit oprez u ovih bolesnika. Preporučena početna doza aliskirena u starijih bolesnika je 150 mg. S povećanjem doze na 300 mg u većine starijih bolesnika nije opaženo klinički značajno dodatno sniženje krvnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rasilamlo u djece u dobi do nenavršenih 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Rasilamlo je kontraindiciran u djece od rođenja do nenavršene 2 godine i ne bi se smio koristiti u djece u dobi od 2 do nenavršenih 6 godina zbog sigurnosnih problema uzrokovanih potencijalnom prekomjernom izloženošću aliskirenu (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 5.2, i 5.3).

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Tablete trebaju biti progutane cijele uz malo vode. Rasilamlo treba uzimati s laganim obrokom jednom na dan, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Treba izbjegavati istodobno uzimanje voćnog soka i/ili napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili drugih derivata dihidropiridina.
- Anamneza angioedema s aliskirenom.
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).
- Kontraindicirana je istodobna primjena aliskirena s ciklosporinom i itraconazolom, dva visoko potentna inhibitora P-glikoproteina (P-gp), i drugim potentnim P-gp inhibitorima (npr. kinidin) (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena lijeka Rasilamlo s ACEI-ima ili ARB-ima kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. aortalna stenoza visokog stupnja).
- Hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.
- Djeca od rođenja do nenavršene 2 godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

U slučaju teškog i ustrajnog proljeva potrebno je prekinuti terapiju lijekom Rasilamlo (vidjeti dio 4.8).

Kao i kod svakog drugog antihipertenzivnog lijeka pretjerano sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u bolesnika u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Hipotenzija, sinkopa, moždani udar, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) zabilježeni su u osjetljivih pojedinaca, osobito ako su se kombinirali lijekovi koji utječu na taj sustav (vidjeti dio 5.1). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranjem aliskirena s ACEI-om ili ARB-om. Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

Zatajenje srca

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Nema dostupnih podataka o kardiovaskularnoj smrtnosti i pobolu u bolesnika sa zatajenjem srca (vidjeti dio 5.1).

Aliskiren treba oprezno primjenjivati u bolesnika sa zatajenjem srca koji se liječe furosemidom ili torasemidom (vidjeti dio 4.5).

Rizik od simptomatske hipotenzije

Simptomatska hipotenzija se može pojaviti na početku liječenja lijekom Rasilamlo u sljedećim slučajevima:

- u bolesnika sa izrazito smanjenim volumenom tekućine ili bolesnika sa sniženom razinom natrija (npr. u onih koji primaju visoke doze diuretika) ili
- istodobna primjena aliskirena s drugim lijekovima koji djeluju na RAAS.

Volumen tekućine ili razina natrija se treba ispraviti prije primjene lijeka Rasilamlo ili, liječenje treba započeti uz pomni nadzor liječnika. U bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenom Rasilamlom u kratkotrajnim kontroliranim ispitivanjima incidencija hipotenzije bila je niska (0,2%).

Oštećenje bubrežne funkcije

U kliničkim ispitivanjima aliskiren nije ispitivan u hipertenzivnih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (kreatinin u serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ili $1,70 \text{ mg/dl}$ u žena, te $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ili $2,00 \text{ mg/dl}$ u muškaraca i/ili procijenjena brzina glomerularne filtracije (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dijalizom, nefrotskim sindromom ili renovaskularnom hipertenzijom u anamnezi. Rasilamlo se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin -aldosteron sustav, nužan je oprez kada se Rasilamlo daje u stanjima s predispozicijom za disfunkciju bubrega kao što su hipovolemija (npr. zbog gubitka krvi, teškog ili produljenog proljeva, produljenog povraćanja, itd), bolest srca, bolest jetre, šećerna bolest ili bolest bubrega. Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika koji su primali aliskiren prijavljeno je akutno zatajenje bubrega, reverzibilno nakon prekida liječenja. U slučaju pojave bilo kojih znakova zatajenja bubrega primjenu aliskirena treba odmah prekinuti.

Nakon stavljanja aliskirena u promet zabilježene su povišene vrijednosti kalija u serumu, što može biti dodatno potaknuto istodobnom uporabom drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili nesteroidnih prouupalnih lijekova (NSAID-a). U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužno potrebnom, savjetuje se periodička provjera funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu.

Oštećenje funkcije jetre

Poluvijek amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre; a preporuke za doziranje nisu utvrđene. Rasilamlo se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i s drugim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika sa aortalnom ili mitralnom stenozom, ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Stenoza bubrežne arterije

Nisu dostupni kontrolirani klinički podaci o primjeni lijeka Rasilamlo u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije, ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega. Međutim, kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteron sustav, postoji povećan rizik od insuficijencije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, kada se bolesnici sa stenozom bubrežne arterije liječe aliskirenom. Stoga je nužan oprez u tih bolesnika. U slučaju zatajenja bubrega liječenje se mora prekinuti.

Anafilaktičke reakcije i angioedem

Nakon stavljanja lijeka u promet opažene su anafilaktičke reakcije tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dio 4.8). Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteron sustav, angioedem ili simptomi koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) prijavljeni su u bolesnika liječenih aliskirenom.

Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem, čija je pojava u nekim slučajevima nastupila nakon primjene drugih lijekova koji mogu uzrokovati angioedem, uključujući blokatore RAAS-a (inhibitori angiotenzin – konvertirajućeg enzima ili blokatori receptora angiotenzina) (vidjeti dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni angioedem ili angioedemu slične reakcije kada se aliskiren primjenjivao istodobno sa ACEI-ima i/ili ARB-ima (vidjeti dio 4.8).

Potreban je poseban oprez u bolesnika sa sklonošću preosjetljivosti.

Bolesnici s angioedemom u anamnezi mogli bi imati povećani rizik pojave angioedema tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Stoga je nužan oprez pri propisivanju aliskirena bolesnicima s angioedemom u anamnezi i te bolesnike je potrebno vrlo pažljivo pratiti tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8), a osobito na početku liječenja.

Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili angioedem, primjenu Rasilamlo treba odmah prekinuti i omogućiti odgovarajuću terapiju i praćenje dok ne dođe do potpunog i trajnog nestanka znakova i simptoma. Bolesnici trebaju biti obaviješteni da prijave liječniku bilo koje znakove koji upućuju na alergijske reakcije, osobito teškoće pri disanju ili gutanju, oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica ili jezika. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan mora se primijeniti adrenalin. Osim toga, potrebno je omogućiti mjere neophodne za održavanje dišnih puteva bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Aliskiren je supstrat *P-glikoproteina* (P-gp) pa u djece s nezrelim sustavom prijenosa lijekova P-gp-om postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu. Dob u kojoj sustav prijenosa sazrijeva ne može se utvrditi (vidjeti dijelove 5.2 i 5.3). Stoga je Rasilamlo kontraindiciran u djece od rođenja do nenavršene 2 godine i ne bi se smio koristiti u djece u dobi od 2 do nenavršenih 6 godina.

Ograničeni podaci o sigurnosti primjene dostupni su iz farmakokinetičkog ispitivanja liječenja aliskirenom u 39 hipertenzivne djece u dobi od 6 do nenavršenih 18 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Informacije o interakcijama lijeka Rasilamlo

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Rasilamlo s drugim lijekovima. Stoga su u ovom dijelu prikazane informacije o poznatim interakcijama pojedinačnih djelatnih tvari s drugim lijekovima.

Istodobna primjena aliskirena i amlodipina u stanju dinamičke ravnoteže ne uzrokuje značajne promjene farmakokinetičke izloženosti (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) nijedne komponente u zdravih dobrovoljaca.

Informacije o interakcijama aliskirena

Kontraindicirano (vidjeti dio 4.3)

- *Potentni inhibitori P-gp-a*

Ispitivanje interakcije lijekova uz primjenu jednokratne doze lijeka u zdravih ispitanika pokazalo je da ciklosporin (200 i 600 mg) povećava C_{max} aliskirena u dozi od 75 mg otprilike 2,5 puta, a AUC otprilike 5 puta. Povećanje bi moglo biti više pri višim dozama aliskirena. U zdravih ispitanika itrakonazol (100 mg) povećava AUC aliskirena (150 mg) za 6,5 puta a C_{max} za 5,8 puta. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena aliskirena i potentnih inhibitora P-gp (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se (vidjeti dio 4.2)

- *Voćni sok i napitci koji sadrže biljne ekstrakte*

Uzimanje voćnog soka s aliskirenom rezultiralo je smanjenjem AUC-a i C_{max} -a aliskirena. Istodobna primjena soka od grejpa s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 61%, dok je istodobna primjena s aliskirenom 300 mg rezultirala smanjenjem AUC-a aliskirena za 38%. Istodobna primjena soka od naranče ili jabuke s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 62% odnosno smanjenjem AUC-a aliskirena za 63%. To je smanjenje vjerojatno zbog inhibicijskog djelovanja sastojaka voćnog soka na pohranu aliskirena posredovanu polipeptidnim prijenosnicima organskih aniona u gastrointestinalnom traktu. Stoga se zbog rizika od terapijskog neuspjeha voćni sok ne bi smio uzimati zajedno s lijekom Rasilamlo. Učinak napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) na apsorpciju aliskirena nije bio ispitivan. Međutim, spojevi koji mogu inhibirati pohranu aliskirena posredovanu polipeptidnim prijenosnicima organskih aniona vrlo su rasprostranjeni u voću, povrću, i mnogim drugim biljnim proizvodima. Stoga se napitci koji sadrže biljne ekstrakte, uključujući biljne čajeve, ne smiju uzimati zajedno s lijekom Rasilamlo.

Dvostruka blokada RAAS-a aliskirenom, ARB-ima ili ACEI-ima

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACEI-a, ARB-a ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, moždani udar, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Istodobna primjena zahtijeva oprez

- *P-gp interakcije*

U pretkliničkim ispitivanjima je otkriveno da MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) predstavlja glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju aliskirena i izlučivanje aliskirena putem žuči (vidjeti dio 5.2). Rifampicin, induktor P-gp-a, u kliničkom je ispitivanju smanjio bioraspoloživost aliskirena za približno 50%. Ostali induktori P-gp-a (Gospina trava) mogu smanjiti bioraspoloživost aliskirena. Iako to nije ispitano kod aliskirena, poznato je da P-gp također kontrolira pohranu različitih supstrata u tkiva i da P-gp inhibitori mogu povećati razine u tkivima više od razina u plazmi. Zbog toga P-gp inhibitori mogu povećati razine u tkivima više nego razine u plazmi. Mogućnost interakcija među lijekovima na mjestu P-gp-a će vjerojatno ovisiti o stupnju inhibicije ovog transportera.

- *Umjereni P-gp inhibitori*

Istodobna primjena ketokonazola (200 mg) ili verapamila (240 mg) s aliskirenom (300 mg) rezultirala je 76%-im odnosno 97%-im povećanjem AUC-a aliskirena. Očekuje se da bi promjena u razinama aliskirena u plazmi u prisutnosti ketokonazola ili verapamila bila unutar raspona koji bi se postigao kada bi se doza aliskirena udvostručila; u kontroliranim kliničkim ispitivanjima je otkriveno da se doze aliskirena do 600 mg, ili dvostruko više od najviše preporučene terapijske doze, dobro podnose. Pretklinička ispitivanja pokazuju da istodobna primjena aliskirena i ketokonazola pojačava gastrointestinalnu apsorpciju aliskirena i smanjuje njegovo izlučivanje putem žuči. Stoga je nužan oprez kada se aliskiren primjenjuje s ketokonazolom, verapamilom ili drugim umjerenim P-gp inhibitorima (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron).

- *Lijekovi koji utječu na razine kalija u serumu*

Istodobna primjena drugih lijekova koji utječu na RAAS, NSAIL-ova ili lijekova koji povisuju razine kalija u serumu (npr. diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, nadomjesne soli koje sadrže kalij, heparin) mogu dovesti do povišenja kalija u serumu. Ako se istodobna primjena s lijekom koji utječe na razinu kalija u serumu smatra nužnom, savjetuje se oprez.

- *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)*

Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin -aldosteron sustav, i NSAIL-i mogu smanjiti antihipertenzivni učinak aliskirena. U nekih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega (dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici) aliskiren dan istodobno s NSAIL-ovima mogu rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga primjena aliskirena s NSAIL-ima zahtijeva oprez, posebno u starijih bolesnika.

- *Furosemid i torasemid*

Istodobna peroralna primjena aliskirena i furosemida nije imala učinak na farmakokinetiku aliskirena, ali je smanjila izloženost furosemidu za 20-30% (učinak aliskirena na furosemid primijenjenog intramuskularno ili intravenski nije bio ispitivan). Nakon višekratnih doza furosemida (60 mg/dan) primijenjenih istodobno s aliskirenom (300 mg/dan) bolesnicima sa zatajanjem srca izlučivanje natrija mokraćom i volumen mokraće bili su smanjenji tijekom prva 4 sata za 31% odnosno za 24%, u usporedbi s bolesnicima koji su primali furosemid zasebno. Srednja vrijednost tjelesne težine bolesnika istodobno liječenih furosemidom i aliskirenom 300 mg (84,6 kg) bila je viša od težine bolesnika liječenih samo furosemidom (83,4 kg). Manje promjene u farmakokinetici i djelotvornosti furosemida bile su opažene uz aliskiren 150 mg/dan.

Dostupni klinički podaci nisu upućivali na to da su korištene više doze torasemida nakon istodobne primjene s aliskirenom. Poznato je da izlučivanjem torasemida putem bubrega posreduju prijenosnici organskih aniona (OAT). Aliskiren se minimalno izlučuje putem bubrega, a samo 0,6% doze aliskirena javlja se u mokraći nakon oralne primjene (vidjeti dio 5.2). Međutim, budući da se pokazalo da je aliskiren supstrat za polipeptidni prijenosnik organskih aniona 1A2 (OATP1A2) (vidjeti interakciju s inhibitorima polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (OATP)), postoji mogućnost da će aliskiren smanjiti izloženost torasemidu u plazmi ometanjem procesa apsorpcije.

U bolesnika liječenih s ooje, aliskirenom i peroralnim furosemidom ili torasemidom preporučuje se pratiti učinke furosemida ili torasemida kada se započinje i prilagođava terapija furosemidom, torasemidom ili aliskirenom kako bi se izbjegle promjene u volumenu izvanstanične tekućine i moguća preopterećenja volumena (vidjeti dio 4.4).

- *Varfarin*

Nisu ispitivani učinci aliskirena na farmakokinetiku varfarina.

- *Interakcije s hranom*

Pokazalo se da obroci (s niskim ili visokim sadržajem masti) značajno smanjuju apsorpciju aliskirena (vidjeti dio 4.2). Dostupni klinički podaci ne upućuju na dodatni učinak različite vrste hrane i/ili pića, međutim potencijal smanjenja biorasploživosti aliskirena zbog takvog dodatnog učinka nije bio ispitivan te se stoga ne može isključiti. Treba izbjegavati istodobno uzimanje aliskirena s voćnim sokom ili napitcima koji sadrže biljne ekstrakte, uključujući biljne čajeve.

Bez interakcija

- Lijekovi koji su istraživani u ispitivanjima kliničke farmakokinetike aliskirena uključuju acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat i hidroklorotiazid. Nisu otkrivene interakcije.

- Istodobna primjena aliskirena bilo s metforminom (↓28%), amlodipinom (↑29%) ili cimetidinom (↑19%) rezultirala je promjenom C_{max} ili AUC-u aliskirena između 20% i 30%. Kada je primijenjen s atorvastatinom, u stanju dinamičke ravnoteže aliskirena AUC i C_{max} povisili su se za 50%. Istodobna primjena aliskirena nije imala značajan utjecaj na farmakokinetiku atorvastatina, metformina ili amlodipina. Kao rezultat toga, nije potrebna prilagodba doze aliskirena ili ovih istodobno primijenjenih lijekova.

- Aliskiren može blago smanjiti biorasploživost digoksina i verapamila.

- *CYP450 interakcije*

Aliskiren ne inhibira CYP450 izoenzime (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zbog toga se ne očekuje da aliskiren utječe na sistemsku izloženost lijekovima koji te enzime inhibiraju, induciraju ili semetaboliziraju tim enzimima. Aliskiren se minimalno metabolizira putem enzima citokroma P450. Zbog toga se ne očekuju interakcije zbog inhibicije ili indukcije CYP450 izoenzima. Međutim, CYP3A4 inhibitori također često utječu na P-gp. Stoga se može očekivati povećana izloženost aliskirenu tijekom istodobne primjene s CYP3A4 inhibitorima koji također inhibiraju P-gp (vidjeti ostale reference za P-gp u dijelu 4.5).

- *P-gp supstrati ili slabi inhibitori*

Nisu opažene značajne interakcije s atenololom, digoksinom, amlodipinom ili cimetidinom. Kada je primijenjen s atorvastatinom (80 mg), AUC i C_{max} aliskirena (300 mg) u stanju dinamičke ravnoteže se povećao za 50%. U eksperimentalnih se životinja pokazalo da je P-gp glavna odrednica biorasploživosti aliskirena. Induktori P-gp-a (Gospina trava, rifampicin) stoga bi mogli smanjiti biorasploživost aliskirena.

- *Inhibitori polipeptidnih transportera organskih aniona (OATP)*

Pretklinička ispitivanja pokazuju da bi aliskiren mogao biti supstrat polipeptidnih transportera organskih aniona. Stoga postoji potencijal za interakcije između inhibitora OATP-a i aliskirena kada se primjenjuju istodobno (vidjeti interakciju s voćnim sokom).

Informacije o interakcijama amlodipina

Učinci drugih lijekova na amlodipin

Oprez je potreban kod istodobne primjene

- *CYP3A4 inhibitori*

Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni protugljivični lijekovi, makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga bi moglo biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

- *CYP3A4 induktori*

Nema dostupnih podataka o učinku induktora CYP3A4 na amlodipin. Istodobna primjena CYP3A4 induktora (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*) mogla bi imati za posljedicu nižu koncentraciju amlodipina u plazmi. Potreban je oprez prilikom primjene amlodipina zajedno s CYP3A4 induktorima.

- *Sok od grejpa*

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja bioraspoloživosti, što rezultira pojačanim učincima na snižavanje krvnog tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih pojavi maligne hipertermije i u liječenju maligne hipertermije.

Učinci amlodipina na druge lijekove

- Učinci amlodipina na sniženje krvnog tlaka pojačavaju učinke drugih antihipertenzivnih lijekova .

- Istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.

Bez interakcija

- U kliničkim ispitivanjima interakcija amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili ciklosporina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Zdravstveni djelatnici koji propisuju Rasilamlo moraju savjetovati žene u reproduktivnoj dobi o mogućem riziku tijekom trudnoće. Prije planirane trudnoće Rasilamlo se mora unaprijed zamijeniti odgovarajućim alternativnim antihipertenzivnim liječenjem jer žene koje planiraju zatrudnjeti ne smiju uzimati Rasilamlo.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aliskirena u trudnica. Aliskiren nije bio teratogen u štakora ili kunića (vidjeti dio 5.3). Drugi lijekovi koji djeluju direktno na RAAS povezane su s ozbiljnim malformacijama fetusa i neonatalnom smrću. Kao i u slučaju bilo kojeg lijeka koji djeluje direktno na RAAS, aliskiren se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće te je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3).

Sigurnost amlodipina u trudnoći u ljudi nije utvrđena. Ispitivanja reprodukcije u štakora nisu pokazala toksičnost, osim odgode datuma okota i produljnog trajanja okota pri dozama 50 puta većim od najviše preporučene doze za ljude (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

Rasilamlo se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Rasilamlo je kontraindiciran tijekom drugoga i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3).

Ako se tijekom terapije utvrdi trudnoća, Rasilamlo se mora sukladno tome prekinuti čim je prije moguće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se aliskiren i/ili amlodipin u majčino mlijeko. Aliskiren se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

Budući da su informacije o izlučivanju aliskirena i amlodipina u majčino mlijeko u ljudi ili životinja nedostatni/ograničeni, ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojiljama se stoga ne preporučuje da uzimaju Rasilamlo.

Potrebno je odlučiti o tome treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od terapije Rasilamlom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o plodnosti s primjenom lijeka Rasilamlom.

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija prijavljene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka o mogućem učinku amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju sa štakorima nađene su nuspojave na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3). Aliskiren nije imao utjecaja na plodnost štakora pri dozi od 250 mg/kg/dan (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prilikom upravljanja vozilima ili rada na strojevima, mora se imati na umu da se tijekom uzimanja lijeka Rasilamlo povremeno mogu javiti omaglica ili omamljenost.

Amlodipin može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako bolesnici koji uzimaju amlodipin pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja mogla bi biti narušena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka Rasilamlo opisan u nastavku temelji se na kliničkim ispitivanjima provedenim s Rasilamlom i poznatim sigurnosnim profilima pojedinačnih komponenti aliskirena i amlodipina. Informacije o sigurnosti lijeka Rasilamlo u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih su ograničeni.

Najčešće nuspojave lijeka Rasilamlo su hipotenzija i periferni edem. Nuspojave koje su ranije prijavljene s jednom od pojedinačnih komponenti lijeka Rasilamlo (aliskiren i amlodipin), te uključene u tablični popis nuspojava, mogu se pojaviti i s lijekom Rasilamlom.

Tablični popis nuspojava:

Nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće navedene prve, na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave opažene s Rasilamlom ili u monoterapiji s jednom ili svakom od dvije komponente uključene su u tablici u nastavku. Za nuspojave opažene s više od jedne komponente fiksne kombinacije doza, najviša učestalost je navedena u tablici u nastavku.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo rijetko	Leukopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Anafilaktičke reakcije ^a , reakcije preosjetljivosti ^a
Vrlo rijetko	Alergijske reakcije ^{am}
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo rijetko	Hiperglikemija ^{am}

Psihijatrijski poremećaji	
Manje često	Nesаница ^{am} , promjene raspoloženja (uključujući anksioznost) ^{am} , depresija ^{am}
Rijetko	Konfuzija ^{am}
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Somnolencija ^{am} , glavobolja (osobito na početku liječenja) ^{am}
Manje često	Tremor ^{am} , disgeuzija ^{am} , sinkopa ^{am} , hipoestezija ^{am} , parestezija ^{am}
Vrlo rijetko	Hipertonija ^{am} , periferna neuropatija ^{am}
Poremećaji oka	
Manje često	Poremećaji vida (uključujući diplopiju) ^{am}
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Tinitus ^{am}
Nepoznato	Vrtoglavica ^a
Srčani poremećaji	
Često	Omaglica ^{a,am} , palpitacije ^{a,am} , periferni edem ^{c,a,am*}
Vrlo rijetko	Infarkt miokarda ^{am} , aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, i fibrilaciju atrija) ^{am}
Krvožilni poremećaji	
Često	Crvenilo uz osjećaj vrućine ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
Vrlo rijetko	Vaskulitis ^{am}
Poremećaji dišnog sustava prsišta i sredoprsja	
Manje često	Dispneja ^{a,am} , rinitis ^{am} , kašalj ^{a,am}
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Proljev ^a , bol u abdomenu ^{am} , mučnina ^{a,am}
Manje često	Povraćanje ^{a,am} , dispepsija ^{am} , promjene navike pražnjenja crijeva (uključujući proljev i konstipaciju) ^{am} , suha usta ^{am}
Vrlo rijetko	Pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplazija gingive ^{am}
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo rijetko	Hepatitis ^{a,am} , žutica ^{a,am} , povišeni jetreni enzimi (uglavnom upućuju na kolestazu) ^{am}
Nepoznato	Poremećaji jetre ^{a,**} , zatajenje jetre ^{a,***}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	Teške kožne nuspojave (SCAR) uključujući Stevens Johnsonov sindrom ^a , toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ^a , reakcije oralne sluznice ^a , osip ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikarija ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , promjena boje kože ^{am} , hiperhidroza ^{am} , egzantem ^{am}
Rijetko	Angioedem ^a , eritem ^a
Vrlo rijetko	Multiformni eritem ^{am} , ekfolijativni dermatitis ^{am} , Stevens-Johnsonov sindrom ^{am} , Quinckeov edem ^{am} , fotosenzibilnost ^{am}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Artralgiya ^{a,am} , oticanje gležnjeva ^{am}
Manje često	Mijalgija ^{am} , grčevi u mišićima ^{am} , bol leđima ^{am}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	Akutno zatajenje bubrega ^a , oštećenje bubrežne funkcije ^a , poremećaj mikcije ^{am} , nokturija ^{am} , učestalije mokrenje ^{am}

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	Impotencija ^{am} , ginekomastija ^{am}
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Umor ^{am}
Manje često	Bol u prsištu ^{am} , astenija ^{am} , bol ^{am} , malaksalost ^{am}
Pretrage	
Često	Hiperkalijemija ^a
Manje često	Povišeni jetreni enzimi ^a , povećanje tjelesne težine ^{am} , smanjenje tjelesne težine ^{am}
Rijetko	Sniženi hemoglobin ^a , sniženi hematokrit ^a , povišeni kreatinin u krvi ^a
Nepoznato	Hiponatrijemija ^a

^c Nuspojave opažene s Rasilamlom;

^a Nuspojave opažene u monoterapiji s aliskirenom;

^{am} Nuspojave opažene u monoterapiji s amlodipinom;

* Periferni edem je poznata nuspojava amlodipina ovisna o dozi, koja je također bila prijavljena i s terapijom aliskirenom nakon stavljanja tog lijeka u promet. Najčešće prijavljivana nuspojava lijeka Rasilamlo u kliničkim ispitivanjima bio je periferni edem čija je učestalost pojave bila niža ili jednaka onoj s odgovarajućim dozama amlodipina, ali viša od one s aliskirenom.

** Izolirani slučajevi poremećaja jetre s kliničkim simptomima i laboratorijski dokaz izraženije jetrene disfunkcije.

*** Uključujući jedan slučaj 'fulminantnog zatajenja jetre' prijavljen nakon stavljanja lijeka u promet, za kojeg se uzročno-posljedična veza s aliskirenom ne može isključiti.

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave ranije prijavljene s nekom od pojedinačnih komponenti mogu se pojaviti s Rasilamlom čak i ako nisu bile opažene u kliničkim ispitivanjima.

Aliskiren

Opis odabranih nuspojava:

Tijekom liječenja aliskirenom javile su se reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima angioedem i reakcije preosjetljivost javljali su se rijetko tijekom liječenja aliskirenom uz stope koje se mogu usporediti s liječenjem placebo ili komparatorima.

Slučajevi angioedema ili simptoma koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) su također prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet. Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem, čija je pojava u nekim slučajevima bila povezana s primjenom drugih lijekova za koje je poznato da uzrokuju pojavu angioedema, uključujući blokatore RAAS-a (ACEI-eve ili ARB-ove).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi angioedema ili angioedemu sličnih reakcija kada se aliskiren istodobno primjenjivao sa ACEI-ima i/ili ARB-ovima.

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktične reakcije također su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

U slučaju bilo kakvih znakova koji ukazuju na reakciju preosjetljivosti/angioedem (osobito teškoće pri disanju ili gutanju, osip, svrbež, koprivnjača ili oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica i/ili jezika, omaglica), bolesnici trebaju prekinuti liječenje i obratiti se liječniku (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je artralgiya. U nekim slučajevima pojavila se kao dio reakcije preosjetljivosti.

Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika prijavljena je disfunkcija bubrega i slučajevi akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pretrage

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima su klinički značajne promjene standardnih laboratorijskih parametara bile manje često povezane s primjenom aliskirena. U kliničkim ispitivanjima hipertenzivnih bolesnika aliskiren nije imao klinički značajnih učinaka na ukupni kolesterol, HDL-kolesterol (HDL-C), trigliceride natašte, glukozu natašte ili mokraćnu kiselinu.

Hemoglobin i hematokrit: opažena su mala sniženja hemoglobina i hematokrita (srednja vrijednost sniženja od približno 0,05 mmol/l, odnosno 0,16 volumnog postotka). Niti jedan bolesnik nije prekinuo terapiju zbog anemije. Taj se učinak također viđen kod drugih lijekova koji djeluju na RAAS, kao što su ACEI-i i ARB-ovi.

Kalij u serumu: s aliskirenom su uočena povišenja kalija u serumu, a istodobna primjena drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili NSAIL-ova može ih dodatno pogoršati. U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužnom, savjetuje se periodično određivanje funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu.

Pedijatrijska populacija

Na temelju ograničene količine podataka o sigurnosti dostupnih iz farmakokinetičkog ispitivanja liječenja aliskirenom u 39 hipertenzivne djece u dobi od 6-17 godina, očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti slična onima viđenim u hipertenzivnih odraslih osoba. Kao što je slučaj i s drugim blokatorima RAAS-a, glavobolja je česta nuspojava u djece liječene aliskirenom.

Amlodipin

Prijavljeni su iznimni slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Ne postoji iskustvo s predoziranje lijekom Rasilamlo. Najvjerojatnija manifestacija predoziranja Rasilamlom bila bi hipotenzija povezana s antihipertenzivnim učinkom aliskirena i amlodipina.

Najvjerojatnije manifestacije predoziranja aliskirenom bila bi hipotenzija, koja je povezana s antihipertenzivnim učinkom aliskirena.

Dostupni podaci upućuju na to da jako predoziranje amlodipinom može rezultirati izrazitom perifernom vazodilatacijom te moguće, refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena hipotenzija uključujući šok sa smrtnim ishodom s amlodipinom.

Liječenje

Ako se pojavi simptomatska hipotenzija s Rasilamlo, treba započeti potpuno liječenje.

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, uz praćenje volumena cirkulirajuće tekućine i mokrenja.

Vazokonstriktor može pomoći u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacije za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može biti od koristi u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim bi slučajevima ispiranje želuca moglo biti korisno. U zdravih dobrovoljaca primjena aktivnog ugljena u roku do 2 sata nakon primjene 10 mg amlodipina dokazano smanjuje stopu apsorpcije amlodipina.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine, dijaliza vjerojatno ne bi bila od koristi.

U ispitivanju provedenom na bolesnicima u završnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD) na hemodijalizi klirens aliskirena dijalizom bio bi nizak (<2% peroralnog klirensa). Dijaliza stoga nije odgovarajuća za liječenje prekomjerne izloženosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin; inhibitor renina, ATK oznaka: C09XA53

Rasilamlo je kombinacija dva antihipertenzivna lijeka s komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: aliskiren pripada skupini direktnih inhibitora renina, dok amlodipin pripada skupini antagonista kalcija.

Rasilamlo

Primjena kombiniranog liječenja aliskirenom i amlodipinom proizlazi iz djelovanja ta dva lijeka na različite, ali komplementarne sustave koji reguliraju krvni tlak. Blokatori kalcijevih kanala djeluju tako da sprečavaju ulaz kalcija u glatke mišićne stanice u stijenci krvnih žila sprečavajući tako kontrakciju i vazokonstrukciju glatkih mišićnih stanica. Inhibitori renina suzbijaju enzimatsku aktivnost renina i tako blokiraju stvaranje angiotenzina II, glavne efektorske molekule renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS). Angiotenzin II uzrokuje vazokonstrukciju i reapsorpciju natrija i vode. Tako amlodipin direktno inhibira vazokonstrukciju i smanjuje vaskularnu rezistenciju, dok aliskiren, kontrolirajući stvaranje Ang II, također može inhibirati vazokonstrukciju, ali dodatno mijenja ravnotežu vode i natrija prema razinama potrebnim za normotenzivne uvjete. Kombinirano djelovanje aliskirena i amlodipina na ta dva ključna faktora regulacije krvnog tlaka (vazokonstrukcija i hipertenzivni učinci posredovani RAAS-om) razultiraju djelotvornijim antihipertenzivnim učincima nego viđenim s monoterapijom.

Rasilamlo je ispitivan u većem broju aktivnih i placebom kontroliranih ispitivanja te dugotrajnih ispitivanja koja su uključivala ukupno 5570 hipertenzivnih bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (dijastolički krvni tlak između 90 mmHg i 109 mmHg).

U hipertenzivnih bolesnika u kojih monoterapije komponentama nisu postigle odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka primjena lijeka Rasilamlo jednom dnevno dovela je do klinički značajnih, o dozi ovisnih sniženja oba, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka.

Kad se daje bolesnicima u kojih ni aliskirenom niti amlodipinom krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran, Rasilamlo nakon tjedan dana liječenja rezultira većim sniženjima krvnog tlaka nego monoterapije komponentama, dok se nakon četiri tjedna terapije postiže gotovo maksimalan učinak.

U ispitivanju 820 randomiziranih bolesnika u kojih liječenje aliskirenom 300 mg nije dovelo do odgovarajućeg odgovora, kombinacijom aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg postignuta je srednja vrijednost sniženja sistoličkog krvnog tlaka od 18,0 mmHg te dijastoličkog od 13,1 mmHg, što su statistički bila značajno veća sniženja od onih s monoterapijom aliskirenom 300 mg. Primjenom kombinirane doze 300 mg/5 mg također je pokazano statistički značajno veće sniženje krvnog tlaka nego monoterapijom aliskirenom 300 mg. U podskupini od 584 bolesnika kombinacijom aliskirena/amlodipina postignuta su dodatna sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 7,9/4,8 mmHg dozama od 300/5 mg i 11,7/7,7 mmHg dozama od 300/10 mg, u usporedbi s monoterapijom aliskirenom 300 mg (podskupinu čine bolesnici u kojih nije bilo abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike sistoličkoga krvnog tlaka (SBP) ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

U ispitivanju 847 randomiziranih bolesnika u kojih liječenje amlodipinom 10 mg nije dovelo do odgovarajućeg odgovora, kombinacije aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg odnosno 300 mg/10 mg dovele su do sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od 11,0/9,0 mmHg odnosno 14,4/11,0 mmHg, što su statistički bila veća sniženja nego ona postignuta monoterapijom amlodipinom 10 mg. U podskupini od 549 bolesnika, kombinacije aliskiren/amlodipin od 150/10 mg odnosno 300/10 mg postigle su dodatna sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od 4,0/2,2 mmHg odnosno 7,6/4,7 mmHg, u usporedbi s monoterapijom amlodipinom 10 mg (podskupinu su činili bolesnici u kojih nije bilo abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike SBP ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

U ispitivanju 545 randomiziranih bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na amlodipin 5 mg, primjena kombinacije aliskiren 150 mg/ amlodipin 5 mg rezultirala je većim sniženjem krvnog tlaka nego u onih bolesnika koji su ostali na amlodipinu 5 mg.

U 8-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom faktorijelnom ispitivanju paralelnih skupina u kojem je sudjelovalo 1688 randomiziranih bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom, liječenje Rasilamlom u dozama od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg dovelo je do klinički značajnih, o dozi ovisnih, sniženja srednje vrijednosti krvnog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) u rasponu između 20,6 mmHg odnosno 14,0 mmHg i 23,9 mmHg odnosno 16,5 mmHg, u usporedbi sa sniženjem od 15,4 mmHg odnosno 10,2 mmHg s aliskirenom 300 mg, 21,0 mmHg odnosno 13,8 mmHg s amlodipinom 10 mg te 6,8 mmHg odnosno 5,4 mmHg s placebo, u populaciji bolesnika s početnom srednjom vrijednošću krvnog tlaka od 157,3 mmHg odnosno 99,7 mmHg. Te su razlike bile statistički značajne naspram placeba i aliskirena u svim dozama. Sniženja krvnog tlaka ostvarena kombinacijom lijekova održana su tijekom čitavog 24-satnog intervala doziranja. U podskupini od 1069 bolesnika primjena lijeka Rasilamlo dovela je do sniženja srednje vrijednosti krvnog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) u rasponu između 20,6 mmHg odnosno 13,6 mmHg i 24,2 mmHg odnosno 17,3 mmHg (podskupinu su činili bolesnici bez abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike SBP-a ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

Sigurnost lijeka Rasilamlo ocjenjivana je u ispitivanjima do jedne godine trajanja.

Učinci lijeka Rasilamlo na smrtnost od svih uzroka i kardiovaskularnu smrtnost te na kardiovaskularni pobol i oštećenje ciljanih organa trenutačno nisu poznati.

Rasilamlo je primijenjen na više od 2800 bolesnika u završenim kliničkim ispitivanjima, uključujući 372 bolesnika najmanje jednu godinu ili dulje. Liječenje Rasilamlom u dozama do 300 mg/10 mg imalo je ukupnu incidenciju štetnih događaja sličnu onoj tijekom monoterapije komponentama. Incidencija štetnih događaja nije pokazala nikakvu vezu sa spolom, dobi, indeksom tjelesne mase, rasnom ili etničkom pripadnošću. Nije bilo pojave novih nuspojava, specifičnih za Rasilamlo, osim onih za koje je već poznato da su povezane s monoterapijama pojedinačnim komponentama. U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 1688 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom do prekida terapije zbog štetnog kliničkoga događaja došlo je u 1,7% bolesnika liječenih Rasilamlom naspram 1,5% bolesnika kojima je davan placebo.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno aktivan, nepeptidni, potentni i selektivni direktni inhibitor renina u ljudi.

Inhibiranjem enzima renina aliskiren inhibira RAAS u trenutku aktivacije, blokirajući konverziju angiotenzinogena u angiotenzin I i snižavajući razine angiotenzina I i angiotenzina II. Dok drugi lijekovi koji inhibiraju RAAS (ACE-I i blokatori receptora angiotenzina II (ARB)), uzrokuju kompenzatorni porast aktivnosti renina u plazmi (ARP), liječenje aliskirenom snižava ARP u hipertenzivnih bolesnika za približno 50 do 80%. Slična su sniženja nađena kada je aliskiren kombiniran s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Trenutno nisu poznate kliničke implikacije razlika u učinku na APR.

Hipertenzija

U hipertenzivnih bolesnika, primjena aliskirena jedanput dnevno u dozama od 150 mg i 300 mg osigurala je sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka ovisno o dozi, koje je održavano tijekom čitavog 24-satnog doznog intervala (održavajući korist u ranim jutarnjim satima) sa srednjom vrijednošću omjera najviše i najniže vrijednosti za dijastolički odgovor do 98% pri dozi od 300 mg. 85 do 90% maksimalnog učinka sniženja krvnoga tlaka opaženo je nakon 2 tjedna. Učinak sniženja krvnoga tlaka održavan je tijekom dugotrajnog liječenja, a nije ovisio o dobi, spolu, indeksu tjelesne mase ni etničkoj pripadnosti. Aliskiren je ispitivan u 1864 bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih te u 426 bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih.

Ispitivanja monoterapije aliskirenom pokazala su učinke snižavanja krvnoga tlaka koji se mogu usporediti s drugim skupinama antihipertenzivnih lijekova, uključujući izabrane ACEI-e i ARB-ove. U usporedbi s diuretikom (hidroklorotiazid - HCTZ), aliskiren je u dozi od 300 mg snizio sistolički/dijastolički krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, u usporedbi s 14,4/10,5 mmHg za HCTZ u dozi od 25 mg nakon 12 tjedana liječenja.

Dostupna su klinička ispitivanja kombinirane terapije aliskirena dodanog diuretikumu hidroklorotiazidu i blokatoru kalcijevih kanala atenololu. Te su se kombinacije dobro podnosile. Aliskiren je izazvao dodatni učinak na snižavanje krvnoga tlaka, kada je dodan hidroklorotiazidu.

Djelotvornost i sigurnost terapije temeljene na aliskirenu uspoređivana je s terapijom temeljenoj na ramiprilu u 9-mjesečnom ispitivanju neinferiornosti u kojem je sudjelovao 901 stariji bolesnik (≥ 65 godina) s esencijalnom sistoličkom hipertenzijom. Aliskiren 150 mg ili 300 mg na dan ili ramipril 5 mg ili 10 mg na dan primjenjivani su 36 tjedana s mogućom dodatnom terapijom hidroklorotiazidom (12,5 mg ili 25 mg) u 12. tjednu i amlodipinom (5 mg ili 10 mg) u 22. tjednu. Tijekom razdoblja od 12 tjedana monoterapija aliskirenom snizila je sistolički/dijastolički krvni tlak za 14,0/5,1 mmHg, u usporedbi s 11,6/3,6 mmHg za ramipril, što dosljedno ukazuje da aliskiren nije inferioran ramiprilu u izabranim dozama te da su razlike u sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku bile statistički značajne. Podnošljivost je bila usporediva u obje liječene skupine, no kašalj je bio češće prijavljivan tijekom liječenja ramiprilom nego tijekom liječenja aliskirenom (14,2% naspram 4,4%), dok je proljev bio češći tijekom liječenja aliskirenom nego tijekom liječenja ramiprilom (6,6% naspram 5,0%).

U 8-tjednom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 754 hipertenzivnih starijih (≥ 65 godina) i vrlo starijih bolesnika (30% ≥ 75 godina) aliskiren u dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg dovodio je do statistički značajnog superiornog sniženja krvnog tlaka (sistoličkog i dijastoličkog) u usporedbi s placebom. Nije otkriven nikakav dodatni učinak 300 mg aliskirena u usporedbi sa 150 mg aliskirena na snižavanje krvnog tlaka. Sve tri doze dobro su se podnosile među starim i među vrlo starim bolesnicima.

U bolesnika liječenih u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza hipotenzije nakon prve doze niti je zamijećen učinak na brzinu pulsa. Prekomjerna hipotenzija je manje često (0,1%) viđena u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenih samo aliskirenom. Hipotenzija je također bila manje česta (<1%) tijekom kombinirane terapije s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Prestankom liječenja krvni se tlak tijekom razdoblja od nekoliko tjedana postupno vraćao prema početnim razinama, pri čemu nije bilo dokaza o postojanju povratnog učinka na krvni tlak ili ARP.

U 36-tjednom ispitivanju u koje je bilo uključeno 820 bolesnika s ishemijskom disfunkcijom lijevog ventrikula nisu otkrivene nikakve promjene u ventrikularnom remodeliranju prema volumenu lijevog ventrikula na kraju sistole s aliskirenom u usporedbi s placebom dodanom osnovnoj terapiji.

Kombinirane stope kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zbog zatajenja srca, ponovljenog srčanog udara, moždanog udara i oživljavanja nakon iznenadne smrti bile su slične i u skupini na aliskirenu i u placebo skupini. Međutim, u bolesnika koji su primali aliskiren stopa hiperkalijemije, hipotenzije i disfunkcije bubrega bila je značajno viša u usporedbi s placebo skupinom.

Aliskiren je ocjenjivan s obzirom na kardiovaskularnu i/ili bubrežnu korist u dvostruko slijepom placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 8606 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega (koja se dokazuje proteinurijom i/ili GFR-om <60 ml/min/1,73 m²) sa ili bez kardiovaskularne bolesti. U većine bolesnika arterijski krvni tlak bio je dobro kontroliran na početku. Primarni ishod bio je kompozit kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija.

U ovom ispitivanju aliskiren 300 mg bio je uspoređivan s placebom kad su aliskiren odnosno placebo dodani standardnoj terapiji koja je uključivala ili neki inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokator receptora angiotenzina. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto jer nije bilo vjerojatno da će ispitanici imati koristi od aliskirena. Završni rezultati ispitivanja pokazali su omjer hazarda za primarni ishod od 1,097 u korist placeba (95,4% interval pouzdanosti: 0,987, 1,218, 2-strani p=0,0787). Osim toga, s aliskirenom je u usporedbi s placebom opažena povećana incidencija štetnih događaja (38,2% naspram 30,3%). Osobito je opažena povećana incidencija ishoda disfunkcije bubrega (14,5% naspram 12,4%), hiperkalijemije (39,1% naspram 29,0%), događaja povezanih s hipotenzijom (19,9% naspram 16,3%) i utvrđenog moždanog udara (3,4% naspram 2,7%). Povećana incidencija moždanog udara bila je veća u bolesnika s insuficijencijom bubrega.

Aliskiren 150 mg (povećan na 300 mg ako se podnosi) dodan konvencionalnoj terapiji, bio je ocijenjen u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju provedenom na 1639 bolesnika sa smanjenom ejeckijskom frakcijom koji su bili hospitalizirani zbog epizode akutnog zatajenja srca (NYHA klasa III–IV), a koji su na početku bili hemodinamički stabilni. Primarni ishod bio je kardiovaskularna smrt ili ponovna hospitalizacija zbog zatajenja srca u roku od 6 mjeseci; sekundarni ishodi bili su procijenjeni u roku od 12 mjeseci.

Ispitivanje nije pokazalo korist aliskirena kad se primjenjuje uz standardnu terapiju kod akutnog zatajenja srca, a pokazalo je povećani rizik od kardiovaskularnih događaja u pacijenata sa šećernom bolesti. Rezultati ispitivanja ukazali su na neznan učinak aliskirena uz omjer hazarda od 0,92 (95% interval pouzdanosti: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren naspram placeba). Različiti terapijski učinci aliskirena zabilježeni su za ukupnu smrtnost u roku od 12 mjeseci ovisno o statusu šećerne bolesti. U podskupini bolesnika sa šećernom bolesti omjer hazarda bio je 1,64 u korist placeba (95% interval pouzdanosti: 1,15-2,33), dok je omjer hazarda u podskupini bolesnika bez šećerne bolesti bio 0,69 u korist aliskirena (95% interval pouzdanosti: 0,50-0,94); p-vrijednost za interakciju = 0,0003. Povećana incidencija hiperkalijemije (20,9% naspram 17,5%), oštećenje/zatajenje bubrega (16,6% naspram 12,1%) i hipotenzija (17,1% naspram 12,6%) uočeni su u skupini koja je primala aliskiren u odnosu na onu koja je primala placebo i bili su veći u bolesnika sa šećernom bolesti.

Trenutno nisu poznati učinci aliskirena na smrtnost i kardiovaskularni pobol.

Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti aliskirena u bolesnika sa zatajenjem srca trenutno nisu dostupni.

Srčana elektrofiziologija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom i aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju, u kojem je korištena standardna i Holter elektrokardiografija, nije prijavljen učinak na QT-interval.

Amlodipin

Amlodipinska komponenta lijeka Rasilamlo inhibira transmembranski ulaz kalcijevih iona u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na direktnom relaksirajućem učinku na glatki mišić krvnih žila što uzrokuje smanjenje periferne rezistencije u krvnim žilama i krvnog tlaka. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na oba, dihidropiridinska i ne-dihidropiridinska vezna mjesta.

Kontraktilni procesi srčanog mišića i glatkog mišića krvnih žila ovise o kretanju izvanstaničnih kalcijevih iona u ove stanice kroz specifične ionske kanale.

Nakon primjene terapijskih doza bolesnicima s hipertenzijom, amlodipin dovodi do vazodilatacije što rezultira sniženjem krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju. Ova sniženja krvnog tlaka nisu praćena značajnom promjenom srčane frekvencije ili razina katekolamina u plazmi kod kroničnog predoziranja.

Koncentracije u plazmi su u korelaciji s učinkom u mladih i u starih bolesnika.

U hipertenzivnih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežne vaskularne rezistencije i povećanjem brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrege, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tijekom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na dp/dt ili na krajnji dijastolički tlak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu terapijskih doza intaktnim životinjama i ljudima, čak i kada se primjenjivao istodobno s beta-blokatorima u ljudi.

Amlodipin ne mijenja funkciju sinoatrijskog čvora ili atrioventrikularno provođenje u intaktnih životinja ili ljudi. U kliničkim ispitivanjima u kojima je amlodipin primjenjivan u kombinaciji s beta-blokatorima bolesnicima ili s hipertenzijom ili anginom pektoris, nisu opažene nuspojave vezane uz elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je pokazao korisne kliničke učinke u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom pektoris, vazospastičnom anginom i angiografski dokumentiranom bolešću koronarnih arterija.

Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da ti lijekovi mogu povećati rizik budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Primjena u bolesnika s hipertenzijom

Randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje pobola smrtnosti pod nazivom Antihipertenzivno ispitivanje i liječenje snižavanja lipida a u cilju sprečavanja srčanog udara (ALLHAT) provedeno je da bi se usporedile novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije s terapijom tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5-25 mg/dan u blagoj do umjerenoj hipertenziji.

Randomizirano je ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih praćenih u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), šećernu bolest tip 2 (36,1%), lipoprotein visoke gustoće - kolesterol <35 mg/dl ili <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivni status pušača (21,9%).

Primarni ishod bio je kompozit koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu: omjer rizika (OR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Među sekundarnim ishodima incidencija zatajenja srca (komponenta kompozita kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u skupini na amlodipinu u usporedbi sa skupinom na klortalidonu (10,2% naspram 7,7%, OR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Međutim, kad je riječ o smrtnosti od svih uzroka, između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu nije bilo značajne razlike OR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rasilamlo u svim podskupinama pedijatrijske populacije s esencijalnom hipertenzijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Aliskiren

Apsorpcija

Nakon peroralne apsorpcije, vršne koncentracije aliskirena u plazmi se postižu nakon 1-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost aliskirena je približno 2-3%. Obroci s visokim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 85% i AUC za 70%. U stanju dinamičke ravnoteže u hipertenzivnih bolesnika obroci s niskim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 76% i AUC $_{0-tau}$ za 67%. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 5-7 dana nakon primjene jednom dnevno, a razine u stanju dinamičke ravnoteže su približno 2 puta veće nego s početnom dozom.

Prijenosnici

U pretkliničkim ispitivanjima otkriveno je da je MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju i izlučivanje aliskirena putem žuči.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je približno 135 litara, što pokazuje da se aliskiren u velikoj mjeri distribuira u ekstravaskularni prostor. Aliskiren se umjereno veže na proteine plazme (47-51%) i vezanje ne ovisi o koncentraciji.

Biotransformacija i eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka je oko 40 sati (raspon 34-41 sat). Aliskiren se uglavnom eliminira kao nepromijenjeni lijek u stolici (78%). Metabolizira se približno 1,4% ukupne peroralne doze. Enzim odgovoran za taj metabolizam je CYP3A4. Nakon peroralne primjene približno 0,6% doze nađe se u mokraći. Nakon intravenske primjene srednja vrijednost klirensa iz plazme je približno 9 l/h.

Linearnost

Izloženost aliskirenu povećala se više nego razmjerno povećanju doze. Nakon primjene jednokratne doze u rasponu doza od 75 do 600 mg, 2 puta povećanje doze rezultira ~2,3-, odnosno 2,6 puta povećanjem AUC-a, odnosno C_{max} -a. U stanju dinamičke ravnoteže nelinearnost može biti izraženija. Nisu utvrđeni mehanizmi koji su odgovorni za odstupanje od linearnosti. Mogući mehanizam je zasićenje transportera na mjestu apsorpcije ili na hepatobilijarnom putu klirensa.

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju liječenja aliskirenom u 39 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina koji su dobivali dnevne doze od 2 mg/kg ili 6 mg/kg aliskirena primijenjenog u obliku granula (3,125 mg/tableta), farmakokinetički parametri bili su slični onima u odraslih osoba. Rezultati ovog ispitivanja nisu upućivali na to da dob, tjelesna težina ili spol imaju bilo kakav značajan učinak na sistemsku izloženost aliskirenu (vidjeti dio 4.2).

Rezultati iz in vitro ispitivanja MDR1 u ljudskom tkivu ukazali su na obrazac sazrijevanja MDR1 (P-gp) prijenosnika ovisan o dobi i tkivu. Uočena je velika varijabilnost između pojedinaca u razinama ekspresije mRNK (do 600 puta). Ekspresija mRNK za MDR1 u jetri bila je statistički značajno niža u uzorcima od fetusa, novorođenčadi i dojenčadi do 23 mjeseca.

Dob u kojoj sazrijeva sustav prijenosa ne može se utvrditi. Postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu u djece s nezrelim MDR1 (P-gp) sustavom (vidjeti "Prijenosnici" iznad u tekstu i dijelove 4.2, 4.4 i 5.3).

Amlodipin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene terapijskih doza samo amlodipina, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se 6-12 sati. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64% i 80%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Volumen distribucije je približno 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja s amlodipinom pokazala su da se otprilike 97,5% cirkulirajućeg amlodipina veže na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Amlodipin se u velikoj mjeri (približno 90%) metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita, pri čemu se 10% nepromijenjenog lijeka i 60% metabolita izlučuje mokraćom.

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna poluvijekom eliminacije od približno 30 do 50 sati. U stanju dinamičke ravnoteže razine u plazmi postižu se nakon kontinuirane primjene tijekom 7-8 dana.

Linearnost

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza od 5 mg i 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Nakon peroralne primjene lijeka Rasilamlo medijan vremena do vršne koncentracije u plazmi je unutar 3 sata s aliskirenom odnosno 8 sati s amlodipinom. Stopa i opseg apsorpcije lijeka Rasilamlo natašte slični su onima aliskirena i amlodipina primijenjenih kao zasebne monoterapije. Ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima laganog obroka nije provedeno za Rasilamlo.

Rezultati ispitivanja učinka hrane uz uzimanje standardnoga punomasnog obroka s tabletom s fiksnom kombinacijom doza od 300 mg/10 mg, pokazali su da hrana smanjuje stopu i opseg apsorpcije aliskirena u tableti s fiksnom kombinacijom sa sličnom magnitudom učinka kao i u monoterapiji aliskirenom. Dosljedno formulaciji monoterapije, hrana nije imala učinak na farmakokinetiku amlodipina u tableti s fiksnom kombinacijom.

Karakteristike u bolesnika

Aliskiren

Aliskiren je učinkovita antihipertenzivna terapija koja se uzima jedanput na dan u odraslih bolesnika, bez obzira na spol, dob, indeks tjelesne mase i etničku pripadnost.

AUC je 50% viši u starijih (>65 godina) nego u mladim ispitanika. Spol, tjelesna težina i etnička pripadnost nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku aliskirena.

Farmakokinetika aliskirena ispitivana je u bolesnika s različitim stupnjevima insuficijencije bubrega. Relativni AUC i C_{max} aliskirena u ispitanika s oštećenjem bubrega bili su u rasponu između 0,8 do 2 puta veći od razina u zdravih ispitanika nakon primjene jednokratne doze u stanju dinamičke ravnoteže. Ove opažene promjene nisu bile u korelaciji s težinom oštećenja bubrega. U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba početne doze aliskirena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Aliskiren se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirena bila je ocjenjivana u bolesnika na hemodijalizi u završnom stadiju bubrežne bolesti. Peroralna primjena jednokratne doze aliskirena od 300 mg bila je povezana s vrlo malim promjenama u farmakokinetici aliskirena (promjena C_{max} -a za manje od 1,2 puta, povećanje AUC-a do najviše 1,6 puta) u usporedbi s usporedivim zdravim ispitanicima. Vrijeme hemodijalize nije značajno izmijenilo farmakokinetiku aliskirena u bolesnika s ESRD-om. Ako se primjena aliskirena u bolesnika s ESRD-om na hemodijalizi smatra nužno potrebnom, u takvih bolesnika prilagodba doze stoga nije opravdana. Međutim, primjena aliskirena ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Na farmakokinetiku aliskirena nije značajno utjecala blaga do teška bolest jetre bolesnika. Sukladno tome, nije potrebna prilagodba početne doze aliskirena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Amlodipin

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slična je u starijih i mlađih bolesnika. Klirens amlodipina obično je smanjen uz posljedična povećanja AUC-a i poluvijeka eliminacije u starijih bolesnika. Povišenja AUC-a i poluvijeka eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bila su očekivana za bolesnike te dobne skupine u ovom ispitivanju (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanje populacijske farmakokinetike provedeno je u 74 hipertenzivne djece u dobi od 1-17 godina (s 34 bolesnika u dobi 6-12 godina, a 28 bolesnika u dobi 13-17 godina) koji su primali amlodipin u dozama od 1,25 mg do 20 mg bilo jednom ili dvaput dnevno. U djece u dobi 6-12 godina i adolescenata u dobi 13-17 godina tipičan peroralni klirens (CL/F) bio je 22,5 odnosno 27,4 l/h u muških te 16,4 odnosno 21,3 l/h u ženskih ispitanika. Uočena je velika varijabilnost u izloženosti između pojedinaca. Podaci prijavljeni u djece mlađe od 6 godina su ograničeni.

Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe u značajnoj mjeri na farmakokinetiku amlodipina.

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim povećanjem AUC-a za približno 40-60%. Stoga je nužan oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Aliskiren

Karcinogeni potencijal je određivan u 2-godišnjem ispitivanju na štakorima i 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima. Karcinogeni potencijal nije otkriven. Jedan adenom kolona i jedan adenokarcinom cekuma, koji su zabilježeni u štakora pri dozi od 1500 mg/kg/dan, nisu bili statistički značajni. Iako aliskiren ima poznat iritacijski potencijal, smatra se da sigurnosne granice, koje su tijekom ispitivanja na zdravim dobrovoljcima dobivene u ljudi pri dozi od 300 mg, odgovaraju 9-11 puta većoj dozi na temelju koncentracija u stolici, ili 6 puta većoj dozi na temelju koncentracija u sluznici, u usporedbi s 250 mg/kg/dan u ispitivanju karcinogenosti u štakora.

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima mutagenosti aliskiren nije imao bilo kakav mutageni potencijal. Testovi su uključivali *in vitro* određivanja na stanicama bakterija i sisavaca, te *in vivo* ispitivanja na štakorima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s aliskirenom nisu otkrila dokaz embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti pri dozama do 600 mg/kg/dan u štakora, ili 100 mg/kg/dan u kunića. Na plodnost, prenatalni razvoj i postnatalni razvoj nije bilo utjecaja u štakora pri dozama do 250 mg/kg/dan. Doze u štakora i kunića predstavljale su sistemsku izloženost koja je bila od 1 do 4, odnosno 5 puta viša od najviše preporučene doze za ljude (300 mg).

Ispitivanja sigurnosne farmakologije nisu otkrila bilo kakve nuspojave na centralnu nervnu, respiratornu ili kardiovaskularnu funkciju. Nalazi dobiveni tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u životinja bili su u skladu s već poznatim lokalnim iritacijskim potencijalom ili s očekivanim farmakološkim učincima aliskirena.

Ispitivanja na mladim životinjama

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza provedeno je u mladim štakora 8 dana nakon okota tijekom 4 tjedna uz doze aliskirena od 30, 100 ili 300 mg/kg/dan. Visoki akutni mortalitet (u roku od nekoliko sati) i teški morbiditet uočeni su uz doze od 100 i 300 mg/kg/dan (2,3 i 6,8 puta više od najviše preporučene doze za ljude (eng. *maximum recommended human dose*, MRHD) na temelju mg/m^2 za odraslog bolesnika od 60 kg) pri čemu uzrok smrti nije bio utvrđen, a smrt se javila bez znakova ili prodromalnih simptoma. Omjer smrtonosne doze od 100 mg/kg/dan i razine bez uočenih štetnih učinaka (NOAEL) od 30 mg/kg/dan neočekivano je nizak.

Još jedno ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza provedeno je u mladim štakora 14 dana nakon okota tijekom 8 tjedana s dozom aliskirena od 30, 100 ili 300 mg/kg/dan. Odgođeni mortalitet uočen je uz 300 mg/kg/dan (8,5 puta više od MRHD-a na temelju mg/m^2 za odraslog bolesnika od 60 kg) pri čemu nije bio utvrđen uzrok smrti.

Kod preživjelih mladim štakora, nisu bili uočeni učinci na ponašanje ili sposobnost reprodukcije.

Izloženost aliskirenu u plazmi (AUC) u štakora u dobi od 8 dana bila je skoro 4 puta veća od izloženosti u štakora u dobi od 14 dana uz 100 mg/kg/dan. Izloženost aliskirenu u plazmi u štakora u dobi od 14 dana bila je od 85 do 387 puta veća nego u odraslim štakora starih 64 dana.

Ispitivanje s jednom dozom provedeno je u mladim štakora u dobi od 14, 21, 24, 28, 31 ili 36 dana nakon okota. Nije uočen mortalitet ili značajna toksičnost. Izloženost u plazmi bila je otprilike 100 puta veća u štakora starih 14 dana te 3 puta veća u štakora starih 21 dan u usporedbi s odraslim štakorima.

Ispitivanje mehanizma provedeno je da bi se istražio odnos između dobi, izloženosti aliskirenu te sazrijevanja ekspresije MDR1 i OATP2 u štakora. Rezultati su pokazali da su promjene izloženosti aliskirenu tijekom razvoja u korelaciji s ontogenezom sazrijevanja prijenosnika u jejunumu, jetri, bubrezima i mozgu.

Farmakokinetika aliskirena ocjenjivana je u štakora starih od 8 do 28 dana nakon intravenske primjene aliskirena od 3 mg/kg. Klirens aliskirena povećavao se ovisno o dobi. Klirens u štakora starih 8 ili 14 dana bio je sličan, ali u toj dobi klirens je bio samo oko 23% klirensa u štakora starih 21 dan te 16% klirensa u štakora starih 28 dana.

Ova ispitivanja upućuju na to da su prekomjerna izloženost aliskirenu (>400 puta viša u 8 dana starih štakora u usporedbi s odraslim štakorima) i visoka akutna toksičnost u mladim štakora uzrokovani nezrelim MDR1, što ukazuje na to da u pedijatrijskih bolesnika s nezrelim MDR1, postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Amlodipin

Podaci o sigurnosti amlodipina dobro su utvrđeni, klinički i neklinički.

Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja na reprodukciju štakora i miševa pokazala su odgodu datuma okota, produljeno trajanje okota i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora liječeni amlodipinom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od 10 mg/kg/dan (8 puta više* od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m²). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana bili liječeni amlodipin bezilatam u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron u plazmi, kao i smanjena gustoća sperme i smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutageneza

Štakori i miševi koji su dvije godine liječeni amlodipinom u ishrani pri koncentracijama koje su prema izračunu osiguravale razine dnevnih doza od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazali dokaz karcinogenosti. Najviša doza (za miševе slična, a za štakore dvostruka* od najviše preporučene kliničke doze od 10 mg izraženoj u mg/m²) bila je blizu najviše podnošljive doze za miševе, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila nikakeo učinke povezane s lijekom na razini gena ili na razini kromosoma.

*Na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

Rasilamlo

Preklinička ispitivanja sigurnosti pokazala su da se kombinacija aliskirena i amlodipina dobro podnosi u štakora. Nalazi 2-tjednoga i 13-tjednoga ispitivanja toksičnosti peroralne primjene lijeka u štakora bili su dosljedni onima s aliskirenom i amlodipinom kad su obje djelatne tvari bile primjenjivane zasebno. Nije bilo novih toksičnosti ili pogoršanja težine toksičnosti koja bi bila povezana s ijednom od komponenti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

PVC/PCTFE – Al blisteri:

18 mjeseci

PA/Al/PVC – Al blisteri:

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/poliklorotrifloroetilen (PCTFE) - Al kalendarski blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 14, 28, 56, 98 tableta

Višestruka pakiranja sadrže 280 tableta (20 pakiranja od 14)

PVC/poliklorotrifloroetilen (PCTFE) - Al blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 30, 90 tableta

Pakiranje s jediničnim dozama (perforirani blister djeljiv na jedinične doze) sadrži 56x1 tabletu

Višestruka pakiranja s jediničnim dozama (perforirani blister djeljiv na jedinične doze) sadrže 98x1 tabletu (2 pakiranja od 49x1)

PA/Al/PVC – Al kalendarski blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 14, 28, 56 tableta

Višestruka pakiranja sadrže 98 tableta (2 pakiranja od 49) i 280 tableta (20 pakiranja od 14)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja ili jačina.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Velika Britanija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/029-042

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. travnja 2011.

Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Smeđe-žuta, konveksna, ovalna tableta s kosim rubovima, s utisnutom oznakom „T12“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rasilamlo je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran primjenom aliskirena ili amlodipina zasebno.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Rasilamlo je jedna tableta na dan.

Antihipertenzivni učinak se očituje unutar 1 tjedna, dok se gotovo maksimalni učinak postiže nakon otprilike 4 tjedna. Ako krvni tlak ostane nekontroliran nakon 4 do 6 tjedana terapije, dozu se može titirati do najviše 300 mg aliskirena/10 mg amlodipina. Dozu se mora individualizirati i prilagoditi prema kliničkom odgovoru bolesnika.

Rasilamlo se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekovima izuzimajući primjenu u kombinaciji s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) ili blokatorima receptora angiotenzina II (ARB) u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Doziranje u bolesnika neodgovarajuće kontroliranih monoterapijom aliskirenom ili amlodipinom
Rasilamlo 300 mg/10 mg se može primjeniti u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo aliskirenom 300 mg ili samo amlodipinom 10 mg ili Rasilamlom 150 mg/10 mg ili Rasilamlom 300 mg/5 mg.

Bolesnik koji tijekom terapije jednom od komponenti osjeti nuspojave zbog kojih je potrebno ograničiti dozu te komponente, može se prebaciti na Rasilamlo, koji sadrži nižu dozu te komponente, i postići sličan učinak na sniženja krvnog tlaka.

Prije prelaska na fiksnu kombinaciju doza preporučuje se individualno titiranje doze sa svakom od dvije komponente. Kada je klinički opravdano i u skladu s gore navedenim doziranjem, može se uzeti u obzir direktni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba početne doze (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² i 59-30 ml/min/1,73 m², vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Rasilamlo se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Oštećenje jetrene funkcije

Preporučena doziranja amlodipina nisu utvrđena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, stoga je nužan oprez kod primjene lijeka Rasilamlo bolesnicima s oštećenjem jetre.

Starije osobe (više od 65 godina)

Iskustva s primjenom lijeka Rasilamlo, osobito u bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih, ograničena su. Stoga je nužan osobit oprez u ovih bolesnika. Preporučena početna doza aliskirena u starijih bolesnika je 150 mg. S povećanjem doze na 300 mg u većine starijih bolesnika nije opaženo klinički značajno dodatno sniženje krvnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rasilamlo u djece u dobi do nenavršenih 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Rasilamlo je kontraindiciran u djece od rođenja do nenavršene 2 godine i ne bi se smio koristiti u djece u dobi od 2 do nenavršenih 6 godina zbog sigurnosnih problema uzrokovanih potencijalnom prekomjernom izloženošću aliskirenu (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 5.2, i 5.3).

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Tablete trebaju biti progutane cijele uz malo vode. Rasilamlo treba uzimati s laganim obrokom jednom na dan, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Treba izbjegavati istodobno uzimanje voćnog soka i/ili napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili drugih derivata dihidropiridina.
- Anamneza angioedema s aliskirenom.
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).
- Kontraindicirana je istodobna primjena aliskirena s ciklosporinom i itrakonazolom, dva visoko potentna inhibitora P-glikoproteina (P-gp), i drugim potentnim P-gp inhibitorima (npr. kinidin) (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena lijeka Rasilamlo s ACEI-ima ili ARB-ima kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. aortalna stenoza visokog stupnja).
- Hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.
- Djeca od rođenja do nenavršene 2 godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

U slučaju teškog i ustrajnog proljeva potrebno je prekinuti terapiju lijekom Rasilamlo (vidjeti dio 4.8).

Kao i kod svakog drugog antihipertenzivnog lijeka pretjerano sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u bolesnika u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Hipotenzija, sinkopa, moždani udar, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) zabilježeni su u osjetljivih pojedinaca, osobito ako su se kombinirali lijekovi koji utječu na taj sustav (vidjeti dio 5.1). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranjem aliskirena s ACEI-om ili ARB-om. Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

Zatajenje srca

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Nema dostupnih podataka o kardiovaskularnoj smrtnosti i pobolu u bolesnika sa zatajenjem srca (vidjeti dio 5.1).

Aliskiren treba oprezno primjenjivati u bolesnika sa zatajenjem srca koji se liječe furosemidom ili torasemidom (vidjeti dio 4.5).

Rizik od simptomatske hipotenzije

Simptomatska hipotenzija se može pojaviti na početku liječenja lijekom Rasilamlo u sljedećim slučajevima:

- u bolesnika sa izrazito smanjenim volumenom tekućine ili bolesnika sa sniženom razinom natrija (npr. u onih koji primaju visoke doze diuretika) ili
- istodobna primjena aliskirena s drugim lijekovima koji djeluju na RAAS.

Volumen tekućine ili razina natrija se treba ispraviti prije primjene lijeka Rasilamlo ili, liječenje treba započeti uz pomni nadzor liječnika. U bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenom Rasilamlom u kratkotrajnim kontroliranim ispitivanjima incidencija hipotenzije bila je niska (0,2%).

Oštećenje bubrežne funkcije

U kliničkim ispitivanjima aliskiren nije ispitivan u hipertenzivnih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (kreatinin u serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ili $1,70 \text{ mg/dl}$ u žena, te $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ili $2,00 \text{ mg/dl}$ u muškaraca i/ili procijenjena brzina glomerularne filtracije (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dijalizom, nefrotskim sindromom ili renovaskularnom hipertenzijom u anamnezi. Rasilamlo se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin -aldosteron sustav, nužan je oprez kada se Rasilamlo daje u stanjima s predispozicijom za disfunkciju bubrega kao što su hipovolemija (npr. zbog gubitka krvi, teškog ili produljenog proljeva, produljenog povraćanja, itd), bolest srca, bolest jetre, šećerna bolest ili bolest bubrega. Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika koji su primali aliskiren prijavljeno je akutno zatajenje bubrega, reverzibilno nakon prekida liječenja. U slučaju pojave bilo kojih znakova zatajenja bubrega primjenu aliskirena treba odmah prekinuti.

Nakon stavljanja aliskirena u promet zabilježene su povišene vrijednosti kalija u serumu, što može biti dodatno potaknuto istodobnom uporabom drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili nesteroidnih prouupalnih lijekova (NSAID-a). U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužno potrebnom, savjetuje se periodička provjera funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu.

Oštećenje funkcije jetre

Poluvijek amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre; a preporuke za doziranje nisu utvrđene. Rasilamlo se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i s drugim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika sa aortalnom ili mitralnom stenozom, ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Stenoza bubrežne arterije

Nisu dostupni kontrolirani klinički podaci o primjeni lijeka Rasilamlo u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije, ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega. Međutim, kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteron sustav, postoji povećan rizik od insuficijencije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, kada se bolesnici sa stenozom bubrežne arterije liječe aliskirenom. Stoga je nužan oprez u tih bolesnika. U slučaju zatajenja bubrega liječenje se mora prekinuti.

Anafilaktičke reakcije i angioedem

Nakon stavljanja lijeka u promet opažene su anafilaktičke reakcije tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dio 4.8). Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteron sustav, angioedem ili simptomi koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) prijavljeni su u bolesnika liječenih aliskirenom.

Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem, čija je pojava u nekim slučajevima nastupila nakon primjene drugih lijekova koji mogu uzrokovati angioedem, uključujući blokatore RAAS-a (inhibitori angiotenzin – konvertirajućeg enzima ili blokatori receptora angiotenzina) (vidjeti dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni angioedem ili angioedemu slične reakcije kada se aliskiren primjenjivao istodobno sa ACEI-ima i/ili ARB-ima (vidjeti dio 4.8).

Potreban je poseban oprez u bolesnika sa sklonošću preosjetljivosti.

Bolesnici s angioedemom u anamnezi mogli bi imati povećani rizik pojave angioedema tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Stoga je nužan oprez pri propisivanju aliskirena bolesnicima s angioedemom u anamnezi i te bolesnike je potrebno vrlo pažljivo pratiti tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8), a osobito na početku liječenja.

Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili angioedem, primjenu Rasilamlo treba odmah prekinuti i omogućiti odgovarajuću terapiju i praćenje dok ne dođe do potpunog i trajnog nestanka znakova i simptoma. Bolesnici trebaju biti obaviješteni da prijave liječniku bilo koje znakove koji upućuju na alergijske reakcije, osobito teškoće pri disanju ili gutanju, oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica ili jezika. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan mora se primijeniti adrenalin. Osim toga, potrebno je omogućiti mjere neophodne za održavanje dišnih puteva bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Aliskiren je supstrat *P-glikoproteina* (P-gp) pa u djece s nezrelim sustavom prijenosa lijekova P-gp-om postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu. Dob u kojoj sustav prijenosa sazrijeva ne može se utvrditi (vidjeti dijelove 5.2 i 5.3). Stoga je Rasilamlo kontraindiciran u djece od rođenja do nenavršene 2 godine i ne bi se smio koristiti u djece u dobi od 2 do nenavršenih 6 godina.

Ograničeni podaci o sigurnosti primjene dostupni su iz farmakokinetičkog ispitivanja liječenja aliskirenom u 39 hipertenzivne djece u dobi od 6 do nenavršenih 18 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Informacije o interakcijama lijeka Rasilamlo

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Rasilamlo s drugim lijekovima. Stoga su u ovom dijelu prikazane informacije o poznatim interakcijama pojedinačnih djelatnih tvari s drugim lijekovima.

Istodobna primjena aliskirena i amlodipina u stanju dinamičke ravnoteže ne uzrokuje značajne promjene farmakokinetičke izloženosti (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) nijedne komponente u zdravih dobrovoljaca.

Informacije o interakcijama aliskirena

Kontraindicirano (vidjeti dio 4.3)

- *Potentni inhibitori P-gp-a*

Ispitivanje interakcije lijekova uz primjenu jednokratne doze lijeka u zdravih ispitanika pokazalo je da ciklosporin (200 i 600 mg) povećava C_{max} aliskirena u dozi od 75 mg otprilike 2,5 puta, a AUC otprilike 5 puta. Povećanje bi moglo biti više pri višim dozama aliskirena. U zdravih ispitanika itrakonazol (100 mg) povećava AUC aliskirena (150 mg) za 6,5 puta a C_{max} za 5,8 puta. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena aliskirena i potentnih inhibitora P-gp (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se (vidjeti dio 4.2)

- *Voćni sok i napitci koji sadrže biljne ekstrakte*

Uzimanje voćnog soka s aliskirenom rezultiralo je smanjenjem AUC-a i C_{max} -a aliskirena. Istodobna primjena soka od grejpa s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 61%, dok je istodobna primjena s aliskirenom 300 mg rezultirala smanjenjem AUC-a aliskirena za 38%. Istodobna primjena soka od naranče ili jabuke s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 62% odnosno smanjenjem AUC-a aliskirena za 63%. To je smanjenje vjerojatno zbog inhibicijskog djelovanja sastojaka voćnog soka na pohranu aliskirena posredovanu polipeptidnim prijenosnicima organskih aniona u gastrointestinalnom traktu. Stoga se zbog rizika od terapijskog neuspjeha voćni sok ne bi smio uzimati zajedno s lijekom Rasilamlo. Učinak napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) na apsorpciju aliskirena nije bio ispitivan. Međutim, spojevi koji mogu inhibirati pohranu aliskirena posredovanu polipeptidnim prijenosnicima organskih aniona vrlo su rasprostranjeni u voću, povrću, i mnogim drugim biljnim proizvodima. Stoga se napitci koji sadrže biljne ekstrakte, uključujući biljne čajeve, ne smiju uzimati zajedno s lijekom Rasilamlo.

Dvostruka blokada RAAS-a aliskirenom, ARB-ima ili ACEI-ima

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACEI-a, ARB-a ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, moždani udar, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Istodobna primjena zahtijeva oprez

- *P-gp interakcije*

U pretkliničkim ispitivanjima je otkriveno da MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) predstavlja glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju aliskirena i izlučivanje aliskirena putem žuči (vidjeti dio 5.2). Rifampicin, induktor P-gp-a, u kliničkom je ispitivanju smanjio bioraspoloživost aliskirena za približno 50%. Ostali induktori P-gp-a (Gospina trava) mogu smanjiti bioraspoloživost aliskirena. Iako to nije ispitano kod aliskirena, poznato je da P-gp također kontrolira pohranu različitih supstrata u tkiva i da P-gp inhibitori mogu povećati razine u tkivima više od razina u plazmi. Zbog toga P-gp inhibitori mogu povećati razine u tkivima više nego razine u plazmi. Mogućnost interakcija među lijekovima na mjestu P-gp-a će vjerojatno ovisiti o stupnju inhibicije ovog transportera.

- *Umjereni P-gp inhibitori*

Istodobna primjena ketokonazola (200 mg) ili verapamila (240 mg) s aliskirenom (300 mg) rezultirala je 76%-im odnosno 97%-im povećanjem AUC-a aliskirena. Očekuje se da bi promjena u razinama aliskirena u plazmi u prisutnosti ketokonazola ili verapamila bila unutar raspona koji bi se postigao kada bi se doza aliskirena udvostručila; u kontroliranim kliničkim ispitivanjima je otkriveno da se doze aliskirena do 600 mg, ili dvostruko više od najviše preporučene terapijske doze, dobro podnose. Pretklinička ispitivanja pokazuju da istodobna primjena aliskirena i ketokonazola pojačava gastrointestinalnu apsorpciju aliskirena i smanjuje njegovo izlučivanje putem žuči. Stoga je nužan oprez kada se aliskiren primjenjuje s ketokonazolom, verapamilom ili drugim umjerenim P-gp inhibitorima (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron).

- *Lijekovi koji utječu na razine kalija u serumu*

Istodobna primjena drugih lijekova koji utječu na RAAS, NSAIL-ova ili lijekova koji povisuju razine kalija u serumu (npr. diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, nadomjesne soli koje sadrže kalij, heparin) mogu dovesti do povišenja kalija u serumu. Ako se istodobna primjena s lijekom koji utječe na razinu kalija u serumu smatra nužnom, savjetuje se oprez.

- *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)*

Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin -aldosteron sustav, i NSAIL-i mogu smanjiti antihipertenzivni učinak aliskirena. U nekih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega (dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici) aliskiren dan istodobno s NSAIL-ovima mogu rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga primjena aliskirena s NSAIL-ima zahtijeva oprez, posebno u starijih bolesnika.

- *Furosemid i torasemid*

Istodobna peroralna primjena aliskirena i furosemida nije imala učinak na farmakokinetiku aliskirena, ali je smanjila izloženost furosemidu za 20-30% (učinak aliskirena na furosemid primijenjenog intramuskularno ili intravenski nije bio ispitivan). Nakon višekratnih doza furosemida (60 mg/dan) primijenjenih istodobno s aliskirenom (300 mg/dan) bolesnicima sa zatajanjem srca izlučivanje natrija mokraćom i volumen mokraće bili su smanjenji tijekom prva 4 sata za 31% odnosno za 24%, u usporedbi s bolesnicima koji su primali furosemid zasebno. Srednja vrijednost tjelesne težine bolesnika istodobno liječenih furosemidom i aliskirenom 300 mg (84,6 kg) bila je viša od težine bolesnika liječenih samo furosemidom (83,4 kg). Manje promjene u farmakokinetici i djelotvornosti furosemida bile su opažene uz aliskiren 150 mg/dan.

Dostupni klinički podaci nisu upućivali na to da su korištene više doze torasemida nakon istodobne primjene s aliskirenom. Poznato je da izlučivanjem torasemida putem bubrega posreduju prijenosnici organskih aniona (OAT). Aliskiren se minimalno izlučuje putem bubrega, a samo 0,6% doze aliskirena javlja se u mokraći nakon oralne primjene (vidjeti dio 5.2). Međutim, budući da se pokazalo da je aliskiren supstrat za polipeptidni prijenosnik organskih aniona 1A2 (OATP1A2) (vidjeti interakciju s inhibitorima polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (OATP)), postoji mogućnost da će aliskiren smanjiti izloženost torasemidu u plazmi ometanjem procesa apsorpcije.

U bolesnika liječenih s ooje, aliskirenom i peroralnim furosemidom ili torasemidom preporučuje se pratiti učinke furosemida ili torasemida kada se započinje i prilagođava terapija furosemidom, torasemidom ili aliskirenom kako bi se izbjegle promjene u volumenu izvanstanične tekućine i moguća preopterećenja volumena (vidjeti dio 4.4).

- *Varfarin*

Nisu ispitivani učinci aliskirena na farmakokinetiku varfarina.

- *Interakcije s hranom*

Pokazalo se da obroci (s niskim ili visokim sadržajem masti) značajno smanjuju apsorpciju aliskirena (vidjeti dio 4.2). Dostupni klinički podaci ne upućuju na dodatni učinak različite vrste hrane i/ili pića, međutim potencijal smanjenja bioraspoloživosti aliskirena zbog takvog dodatnog učinka nije bio ispitivan te se stoga ne može isključiti. Treba izbjegavati istodobno uzimanje aliskirena s voćnim sokom ili napitcima koji sadrže biljne ekstrakte, uključujući biljne čajeve.

Bez interakcija

- Lijekovi koji su istraživani u ispitivanjima kliničke farmakokinetike aliskirena uključuju acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat i hidroklorotiazid. Nisu otkrivene interakcije.

- Istodobna primjena aliskirena bilo s metforminom (↓28%), amlodipinom (↑29%) ili cimetidinom (↑19%) rezultirala je promjenom C_{max} ili AUC-u aliskirena između 20% i 30%. Kada je primijenjen s atorvastatinom, u stanju dinamičke ravnoteže aliskirena AUC i C_{max} povisili su se za 50%. Istodobna primjena aliskirena nije imala značajan utjecaj na farmakokinetiku atorvastatina, metformina ili amlodipina. Kao rezultat toga, nije potrebna prilagodba doze aliskirena ili ovih istodobno primijenjenih lijekova.

- Aliskiren može blago smanjiti bioraspoloživost digoksina i verapamila.

- *CYP450 interakcije*

Aliskiren ne inhibira CYP450 izoenzime (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zbog toga se ne očekuje da aliskiren utječe na sistemsku izloženost lijekovima koji te enzime inhibiraju, induciraju ili semetaboliziraju tim enzimima. Aliskiren se minimalno metabolizira putem enzima citokroma P450. Zbog toga se ne očekuju interakcije zbog inhibicije ili indukcije CYP450 izoenzima. Međutim, CYP3A4 inhibitori također često utječu na P-gp. Stoga se može očekivati povećana izloženost aliskirenu tijekom istodobne primjene s CYP3A4 inhibitorima koji također inhibiraju P-gp (vidjeti ostale reference za P-gp u dijelu 4.5).

- *P-gp supstrati ili slabi inhibitori*

Nisu opažene značajne interakcije s atenololom, digoksinom, amlodipinom ili cimetidinom. Kada je primijenjen s atorvastatinom (80 mg), AUC i C_{max} aliskirena (300 mg) u stanju dinamičke ravnoteže se povećao za 50%. U eksperimentalnih se životinja pokazalo da je P-gp glavna odrednica bioraspoloživosti aliskirena. Induktori P-gp-a (Gospina trava, rifampicin) stoga bi mogli smanjiti bioraspoloživost aliskirena.

- *Inhibitori polipeptidnih transportera organskih aniona (OATP)*

Preklinička ispitivanja pokazuju da bi aliskiren mogao biti supstrat polipeptidnih transportera organskih aniona. Stoga postoji potencijal za interakcije između inhibitora OATP-a i aliskirena kada se primjenjuju istodobno (vidjeti interakciju s voćnim sokom).

Informacije o interakcijama amlodipina

Učinci drugih lijekova na amlodipin

Oprez je potreban kod istodobne primjene

- *CYP3A4 inhibitori*

Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni protugljivični lijekovi, makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga bi moglo biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

- *CYP3A4 induktori*

Nema dostupnih podataka o učinku induktora CYP3A4 na amlodipin. Istodobna primjena CYP3A4 induktora (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*) mogla bi imati za posljedicu nižu koncentraciju amlodipina u plazmi. Potreban je oprez prilikom primjene amlodipina zajedno s CYP3A4 induktorima.

- *Sok od grejpa*

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja bioraspoloživosti, što rezultira pojačanim učincima na snižavanje krvnog tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih pojavi maligne hipertermije i u liječenju maligne hipertermije.

Učinci amlodipina na druge lijekove

- Učinci amlodipina na sniženje krvnog tlaka pojačavaju učinke drugih antihipertenzivnih lijekova .

- Istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.

Bez interakcija

- U kliničkim ispitivanjima interakcija amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili ciklosporina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Zdravstveni djelatnici koji propisuju Rasilamlo moraju savjetovati žene u reproduktivnoj dobi o mogućem riziku tijekom trudnoće. Prije planirane trudnoće Rasilamlo se mora unaprijed zamijeniti odgovarajućim alternativnim antihipertenzivnim liječenjem jer žene koje planiraju zatrudnjeti ne smiju uzimati Rasilamlo.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aliskirena u trudnica. Aliskiren nije bio teratogen u štakora ili kunića (vidjeti dio 5.3). Drugi lijekovi koji djeluju direktno na RAAS povezane su s ozbiljnim malformacijama fetusa i neonatalnom smrću. Kao i u slučaju bilo kojeg lijeka koji djeluje direktno na RAAS, aliskiren se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće te je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3).

Sigurnost amlodipina u trudnoći u ljudi nije utvrđena. Ispitivanja reprodukcije u štakora nisu pokazala toksičnost, osim odgode datuma okota i produljnog trajanja okota pri dozama 50 puta većim od najviše preporučene doze za ljude (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

Rasilamlo se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Rasilamlo je kontraindiciran tijekom drugoga i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3).

Ako se tijekom terapije utvrdi trudnoća, Rasilamlo se mora sukladno tome prekinuti čim je prije moguće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se aliskiren i/ili amlodipin u majčino mlijeko. Aliskiren se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

Budući da su informacije o izlučivanju aliskirena i amlodipina u majčino mlijeko u ljudi ili životinja nedostatni/ograničeni, ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojiljama se stoga ne preporučuje da uzimaju Rasilamlo.

Potrebno je odlučiti o tome treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od terapije Rasilamlom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o plodnosti s primjenom lijeka Rasilamlom.

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija prijavljene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka o mogućem učinku amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju sa štakorima nađene su nuspojave na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3). Aliskiren nije imao utjecaja na plodnost štakora pri dozi od 250 mg/kg/dan (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prilikom upravljanja vozilima ili rada na strojevima, mora se imati na umu da se tijekom uzimanja lijeka Rasilamlo povremeno mogu javiti omaglica ili omamljenost.

Amlodipin može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako bolesnici koji uzimaju amlodipin pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja mogla bi biti narušena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka Rasilamlo opisan u nastavku temelji se na kliničkim ispitivanjima provedenim s Rasilamlom i poznatim sigurnosnim profilima pojedinačnih komponenti aliskirena i amlodipina. Informacije o sigurnosti lijeka Rasilamlo u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih su ograničeni.

Najčešće nuspojave lijeka Rasilamlo su hipotenzija i periferni edem. Nuspojave koje su ranije prijavljene s jednom od pojedinačnih komponenti lijeka Rasilamlo (aliskiren i amlodipin), te uključene u tablični popis nuspojava, mogu se pojaviti i s lijekom Rasilamlom.

Tablični popis nuspojava:

Nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće navedene prve, na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave opažene s Rasilamlom ili u monoterapiji s jednom ili svakom od dvije komponente uključene su u tablici u nastavku. Za nuspojave opažene s više od jedne komponente fiksne kombinacije doza, najviša učestalost je navedena u tablici u nastavku.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo rijetko	Leukopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Anafilaktičke reakcije ^a , reakcije preosjetljivosti ^a
Vrlo rijetko	Alergijske reakcije ^{am}
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo rijetko	Hiperglikemija ^{am}

Psihijatrijski poremećaji	
Manje često	Nesаница ^{am} , promjene raspoloženja (uključujući anksioznost) ^{am} , depresija ^{am}
Rijetko	Konfuzija ^{am}
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Somnolencija ^{am} , glavobolja (osobito na početku liječenja) ^{am}
Manje često	Tremor ^{am} , disgeuzija ^{am} , sinkopa ^{am} , hipoestezija ^{am} , parestezija ^{am}
Vrlo rijetko	Hipertonija ^{am} , periferna neuropatija ^{am}
Poremećaji oka	
Manje često	Poremećaji vida (uključujući diplopiju) ^{am}
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Tinitus ^{am}
Nepoznato	Vrtoglavica ^a
Srčani poremećaji	
Često	Omaglica ^{a,am} , palpitacije ^{a,am} , periferni edem ^{c,a,am*}
Vrlo rijetko	Infarkt miokarda ^{am} , aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, i fibrilaciju atrija) ^{am}
Krvožilni poremećaji	
Često	Crvenilo uz osjećaj vrućine ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
Vrlo rijetko	Vaskulitis ^{am}
Poremećaji dišnog sustava prsišta i sredoprsja	
Manje često	Dispneja ^{a,am} , rinitis ^{am} , kašalj ^{a,am}
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Proljev ^a , bol u abdomenu ^{am} , mučnina ^{a,am}
Manje često	Povraćanje ^{a,am} , dispepsija ^{am} , promjene navike pražnjenja crijeva (uključujući proljev i konstipaciju) ^{am} , suha usta ^{am}
Vrlo rijetko	Pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplazija gingive ^{am}
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo rijetko	Hepatitis ^{a,am} , žutica ^{a,am} , povišeni jetreni enzimi (uglavnom upućuju na kolestazu) ^{am}
Nepoznato	Poremećaji jetre ^{a,**} , zatajenje jetre ^{a,***}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	Teške kožne nuspojave (SCAR) uključujući Stevens Johnsonov sindrom ^a , toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ^a , reakcije oralne sluznice ^a , osip ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikarija ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , promjena boje kože ^{am} , hiperhidroza ^{am} , egzantem ^{am}
Rijetko	Angioedem ^a , eritem ^a
Vrlo rijetko	Multiformni eritem ^{am} , ekfolijativni dermatitis ^{am} , Stevens-Johnsonov sindrom ^{am} , Quinckeov edem ^{am} , fotosenzibilnost ^{am}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Artralgiya ^{a,am} , oticanje gležnjeva ^{am}
Manje često	Mijalgija ^{am} , grčevi u mišićima ^{am} , bol leđima ^{am}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	Akutno zatajenje bubrega ^a , oštećenje bubrežne funkcije ^a , poremećaj mikcije ^{am} , nokturija ^{am} , učestalije mokrenje ^{am}

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	Impotencija ^{am} , ginekomastija ^{am}
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Umor ^{am}
Manje često	Bol u prsištu ^{am} , astenija ^{am} , bol ^{am} , malaksalost ^{am}
Pretrage	
Često	Hiperkalijemija ^a
Manje često	Povišeni jetreni enzimi ^a , povećanje tjelesne težine ^{am} , smanjenje tjelesne težine ^{am}
Rijetko	Sniženi hemoglobin ^a , sniženi hematokrit ^a , povišeni kreatinin u krvi ^a
Nepoznato	Hiponatrijemija ^a

^c Nuspojave opažene s Rasilamlom;

^a Nuspojave opažene u monoterapiji s aliskirenom;

^{am} Nuspojave opažene u monoterapiji s amlodipinom;

* Periferni edem je poznata nuspojava amlodipina ovisna o dozi, koja je također bila prijavljena i s terapijom aliskirenom nakon stavljanja tog lijeka u promet. Najčešće prijavljivana nuspojava lijeka Rasilamlo u kliničkim ispitivanjima bio je periferni edem čija je učestalost pojave bila niža ili jednaka onoj s odgovarajućim dozama amlodipina, ali viša od one s aliskirenom.

** Izolirani slučajevi poremećaja jetre s kliničkim simptomima i laboratorijski dokaz izraženije jetrene disfunkcije.

*** Uključujući jedan slučaj 'fulminantnog zatajenja jetre' prijavljen nakon stavljanja lijeka u promet, za kojeg se uzročno-posljedična veza s aliskirenom ne može isključiti.

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave ranije prijavljene s nekom od pojedinačnih komponenti mogu se pojaviti s Rasilamlom čak i ako nisu bile opažene u kliničkim ispitivanjima.

Aliskiren

Opis odabranih nuspojava:

Tijekom liječenja aliskirenom javile su se reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima angioedem i reakcije preosjetljivost javljali su se rijetko tijekom liječenja aliskirenom uz stope koje se mogu usporediti s liječenjem placebo ili komparatorima.

Slučajevi angioedema ili simptoma koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) su također prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet. Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem, čija je pojava u nekim slučajevima bila povezana s primjenom drugih lijekova za koje je poznato da uzrokuju pojavu angioedema, uključujući blokatore RAAS-a (ACEI-eve ili ARB-ove).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi angioedema ili angioedemu sličnih reakcija kada se aliskiren istodobno primjenjivao sa ACEI-ima i/ili ARB-ovima.

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktične reakcije također su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

U slučaju bilo kakvih znakova koji ukazuju na reakciju preosjetljivosti/angioedem (osobito teškoće pri disanju ili gutanju, osip, svrbež, koprivnjača ili oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica i/ili jezika, omaglica), bolesnici trebaju prekinuti liječenje i obratiti se liječniku (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je artralgiya. U nekim slučajevima pojavila se kao dio reakcije preosjetljivosti.

Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika prijavljena je disfunkcija bubrega i slučajevi akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pretrage

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima su klinički značajne promjene standardnih laboratorijskih parametara bile manje često povezane s primjenom aliskirena. U kliničkim ispitivanjima hipertenzivnih bolesnika aliskiren nije imao klinički značajnih učinaka na ukupni kolesterol, HDL-kolesterol (HDL-C), trigliceride natašte, glukozu natašte ili mokraćnu kiselinu.

Hemoglobin i hematokrit: opažena su mala sniženja hemoglobina i hematokrita (srednja vrijednost sniženja od približno 0,05 mmol/l, odnosno 0,16 volumnog postotka). Niti jedan bolesnik nije prekinuo terapiju zbog anemije. Taj se učinak također viđen kod drugih lijekova koji djeluju na RAAS, kao što su ACEI-i i ARB-ovi.

Kalij u serumu: s aliskirenom su uočena povišenja kalija u serumu, a istodobna primjena drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili NSAIL-ova može ih dodatno pogoršati. U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužnom, savjetuje se periodično određivanje funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu.

Pedijatrijska populacija

Na temelju ograničene količine podataka o sigurnosti dostupnih iz farmakokinetičkog ispitivanja liječenja aliskirenom u 39 hipertenzivne djece u dobi od 6-17 godina, očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti slična onima viđenim u hipertenzivnih odraslih osoba. Kao što je slučaj i s drugim blokatorima RAAS-a, glavobolja je česta nuspojava u djece liječene aliskirenom.

Amlodipin

Prijavljeni su iznimni slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Ne postoji iskustvo s predoziranje lijekom Rasilamlo. Najvjerojatnija manifestacija predoziranja Rasilamlom bila bi hipotenzija povezana s antihipertenzivnim učinkom aliskirena i amlodipina.

Najvjerojatnije manifestacije predoziranja aliskirenom bila bi hipotenzija, koja je povezana s antihipertenzivnim učinkom aliskirena.

Dostupni podaci upućuju na to da jako predoziranje amlodipinom može rezultirati izrazitom perifernom vazodilatacijom te moguće, refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena hipotenzija uključujući šok sa smrtnim ishodom s amlodipinom.

Liječenje

Ako se pojavi simptomatska hipotenzija s Rasilamlo, treba započeti potpuno liječenje.

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, uz praćenje volumena cirkulirajuće tekućine i mokrenja.

Vazokonstriktor može pomoći u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacije za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može biti od koristi u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim bi slučajevima ispiranje želuca moglo biti korisno. U zdravih dobrovoljaca primjena aktivnog ugljena u roku do 2 sata nakon primjene 10 mg amlodipina dokazano smanjuje stopu apsorpcije amlodipina.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine, dijaliza vjerojatno ne bi bila od koristi.

U ispitivanju provedenom na bolesnicima u završnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD) na hemodijalizi klirens aliskirena dijalizom bio bi nizak (<2% peroralnog klirensa). Dijaliza stoga nije odgovarajuća za liječenje prekomjerne izloženosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin; inhibitor renina, ATK oznaka: C09XA53

Rasilamlo je kombinacija dva antihipertenzivna lijeka s komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: aliskiren pripada skupini direktnih inhibitora renina, dok amlodipin pripada skupini antagonista kalcija.

Rasilamlo

Primjena kombiniranog liječenja aliskirenom i amlodipinom proizlazi iz djelovanja ta dva lijeka na različite, ali komplementarne sustave koji reguliraju krvni tlak. Blokatori kalcijevih kanala djeluju tako da sprečavaju ulaz kalcija u glatke mišićne stanice u stijenci krvnih žila sprečavajući tako kontrakciju i vazokonstrukciju glatkih mišićnih stanica. Inhibitori renina suzbijaju enzimatsku aktivnost renina i tako blokiraju stvaranje angiotenzina II, glavne efektorske molekule renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS). Angiotenzin II uzrokuje vazokonstrukciju i reapsorpciju natrija i vode. Tako amlodipin direktno inhibira vazokonstrukciju i smanjuje vaskularnu rezistenciju, dok aliskiren, kontrolirajući stvaranje Ang II, također može inhibirati vazokonstrukciju, ali dodatno mijenja ravnotežu vode i natrija prema razinama potrebnim za normotenzivne uvjete. Kombinirano djelovanje aliskirena i amlodipina na ta dva ključna faktora regulacije krvnog tlaka (vazokonstrukcija i hipertenzivni učinci posredovani RAAS-om) razultiraju djelotvornijim antihipertenzivnim učincima nego viđenim s monoterapijom.

Rasilamlo je ispitivan u većem broju aktivnih i placebo kontroliranih ispitivanja te dugotrajnih ispitivanja koja su uključivala ukupno 5570 hipertenzivnih bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (dijastolički krvni tlak između 90 mmHg i 109 mmHg).

U hipertenzivnih bolesnika u kojih monoterapije komponentama nisu postigle odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka primjena lijeka Rasilamlo jednom dnevno dovela je do klinički značajnih, o dozi ovisnih sniženja oba, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka.

Kad se daje bolesnicima u kojih ni aliskirenom niti amlodipinom krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran, Rasilamlo nakon tjedan dana liječenja rezultira većim sniženjima krvnog tlaka nego monoterapije komponentama, dok se nakon četiri tjedna terapije postiže gotovo maksimalan učinak.

U ispitivanju 820 randomiziranih bolesnika u kojih liječenje aliskirenom 300 mg nije dovelo do odgovarajućeg odgovora, kombinacijom aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg postignuta je srednja vrijednost sniženja sistoličkog krvnog tlaka od 18,0 mmHg te dijastoličkog od 13,1 mmHg, što su statistički bila značajno veća sniženja od onih s monoterapijom aliskirenom 300 mg. Primjenom kombinirane doze 300 mg/5 mg također je pokazano statistički značajno veće sniženje krvnog tlaka nego monoterapijom aliskirenom 300 mg. U podskupini od 584 bolesnika kombinacijom aliskirena/amlodipina postignuta su dodatna sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 7,9/4,8 mmHg dozama od 300/5 mg i 11,7/7,7 mmHg dozama od 300/10 mg, u usporedbi s monoterapijom aliskirenom 300 mg (podskupinu čine bolesnici u kojih nije bilo abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike sistoličkoga krvnog tlaka (SBP) ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

U ispitivanju 847 randomiziranih bolesnika u kojih liječenje amlodipinom 10 mg nije dovelo do odgovarajućeg odgovora, kombinacije aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg odnosno 300 mg/10 mg dovele su do sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od 11,0/9,0 mmHg odnosno 14,4/11,0 mmHg, što su statistički bila veća sniženja nego ona postignuta monoterapijom amlodipinom 10 mg. U podskupini od 549 bolesnika, kombinacije aliskiren/amlodipin od 150/10 mg odnosno 300/10 mg postigle su dodatna sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od 4,0/2,2 mmHg odnosno 7,6/4,7 mmHg, u usporedbi s monoterapijom amlodipinom 10 mg (podskupinu su činili bolesnici u kojih nije bilo abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike SBP ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

U ispitivanju 545 randomiziranih bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na amlodipin 5 mg, primjena kombinacije aliskiren 150 mg/ amlodipin 5 mg rezultirala je većim sniženjem krvnog tlaka nego u onih bolesnika koji su ostali na amlodipinu 5 mg.

U 8-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom faktorijelnom ispitivanju paralelnih skupina u kojem je sudjelovalo 1688 randomiziranih bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom, liječenje Rasilamlom u dozama od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg dovelo je do klinički značajnih, o dozi ovisnih, sniženja srednje vrijednosti krvnog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) u rasponu između 20,6 mmHg odnosno 14,0 mmHg i 23,9 mmHg odnosno 16,5 mmHg, u usporedbi sa sniženjem od 15,4 mmHg odnosno 10,2 mmHg s aliskirenom 300 mg, 21,0 mmHg odnosno 13,8 mmHg s amlodipinom 10 mg te 6,8 mmHg odnosno 5,4 mmHg s placebo, u populaciji bolesnika s početnom srednjom vrijednošću krvnog tlaka od 157,3 mmHg odnosno 99,7 mmHg. Te su razlike bile statistički značajne naspram placebo i aliskirena u svim dozama. Sniženja krvnog tlaka ostvarena kombinacijom lijekova održana su tijekom čitavog 24-satnog intervala doziranja. U podskupini od 1069 bolesnika primjena lijeka Rasilamlo dovela je do sniženja srednje vrijednosti krvnog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) u rasponu između 20,6 mmHg odnosno 13,6 mmHg i 24,2 mmHg odnosno 17,3 mmHg (podskupinu su činili bolesnici bez abnormalnih očitavanja, definiranih kao razlike SBP-a ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu ili završnu vrijednost).

Sigurnost lijeka Rasilamlo ocjenjivana je u ispitivanjima do jedne godine trajanja.

Učinci lijeka Rasilamlo na smrtnost od svih uzroka i kardiovaskularnu smrtnost te na kardiovaskularni pobol i oštećenje ciljanih organa trenutačno nisu poznati.

Rasilamlo je primijenjen na više od 2800 bolesnika u završenim kliničkim ispitivanjima, uključujući 372 bolesnika najmanje jednu godinu ili dulje. Liječenje Rasilamlom u dozama do 300 mg/10 mg imalo je ukupnu incidenciju štetnih događaja sličnu onoj tijekom monoterapije komponentama. Incidencija štetnih događaja nije pokazala nikakvu vezu sa spolom, dobi, indeksom tjelesne mase, rasom ili etničkom pripadnošću. Nije bilo pojave novih nuspojava, specifičnih za Rasilamlo, osim onih za koje je već poznato da su povezane s monoterapijama pojedinačnim komponentama. U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 1688 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom do prekida terapije zbog štetnog kliničkoga događaja došlo je u 1,7% bolesnika liječenih Rasilamlom naspram 1,5% bolesnika kojima je davan placebo.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno aktivan, nepeptidni, potentni i selektivni direktni inhibitor renina u ljudi.

Inhibiranjem enzima renina aliskiren inhibira RAAS u trenutku aktivacije, blokirajući konverziju angiotenzinogena u angiotenzin I i snižavajući razine angiotenzina I i angiotenzina II. Dok drugi lijekovi koji inhibiraju RAAS (ACE-I i blokatori receptora angiotenzina II (ARB)), uzrokuju kompenzatorni porast aktivnosti renina u plazmi (ARP), liječenje aliskirenom snižava ARP u hipertenzivnih bolesnika za približno 50 do 80%. Slična su sniženja nađena kada je aliskiren kombiniran s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Trenutno nisu poznate kliničke implikacije razlika u učinku na APR.

Hipertenzija

U hipertenzivnih bolesnika, primjena aliskirena jedanput dnevno u dozama od 150 mg i 300 mg osigurala je sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka ovisno o dozi, koje je održavano tijekom čitavog 24-satnog doznog intervala (održavajući korist u ranim jutarnjim satima) sa srednjom vrijednošću omjera najviše i najniže vrijednosti za dijastolički odgovor do 98% pri dozi od 300 mg. 85 do 90% maksimalnog učinka sniženja krvnoga tlaka opaženo je nakon 2 tjedna. Učinak sniženja krvnoga tlaka održavan je tijekom dugotrajnog liječenja, a nije ovisio o dobi, spolu, indeksu tjelesne mase ni etničkoj pripadnosti. Aliskiren je ispitivan u 1864 bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih te u 426 bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih.

Ispitivanja monoterapije aliskirenom pokazala su učinke snižavanja krvnoga tlaka koji se mogu usporediti s drugim skupinama antihipertenzivnih lijekova, uključujući izabrane ACEI-e i ARB-ove. U usporedbi s diuretikom (hidroklorotiazid - HCTZ), aliskiren je u dozi od 300 mg snizio sistolički/dijastolički krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, u usporedbi s 14,4/10,5 mmHg za HCTZ u dozi od 25 mg nakon 12 tjedana liječenja.

Dostupna su klinička ispitivanja kombinirane terapije aliskirena dodanog diuretiku hidroklorotiazidu i blokatoru kalcijevih kanala atenololu. Te su se kombinacije dobro podnosile. Aliskiren je izazvao dodatni učinak na snižavanje krvnoga tlaka, kada je dodan hidroklorotiazidu.

Djelotvornost i sigurnost terapije temeljene na aliskirenu uspoređivana je s terapijom temeljenoj na ramiprilu u 9-mjesečnom ispitivanju neinferiornosti u kojem je sudjelovao 901 stariji bolesnik (≥ 65 godina) s esencijalnom sistoličkom hipertenzijom. Aliskiren 150 mg ili 300 mg na dan ili ramipril 5 mg ili 10 mg na dan primjenjivani su 36 tjedana s mogućom dodatnom terapijom hidroklorotiazidom (12,5 mg ili 25 mg) u 12. tjednu i amlodipinom (5 mg ili 10 mg) u 22. tjednu. Tijekom razdoblja od 12 tjedana monoterapija aliskirenom snizila je sistolički/dijastolički krvni tlak za 14,0/5,1 mmHg, u usporedbi s 11,6/3,6 mmHg za ramipril, što dosljedno ukazuje da aliskiren nije inferioran ramiprilu u izabranim dozama te da su razlike u sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku bile statistički značajne. Podnošljivost je bila usporediva u obje liječene skupine, no kašalj je bio češće prijavljivan tijekom liječenja ramiprilom nego tijekom liječenja aliskirenom (14,2% naspram 4,4%), dok je proljev bio češći tijekom liječenja aliskirenom nego tijekom liječenja ramiprilom (6,6% naspram 5,0%).

U 8-tjednom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 754 hipertenzivnih starijih (≥ 65 godina) i vrlo starijih bolesnika (30% ≥ 75 godina) aliskiren u dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg dovodio je do statistički značajnog superiornog sniženja krvnog tlaka (sistoličkog i dijastoličkog) u usporedbi s placebom. Nije otkriven nikakav dodatni učinak 300 mg aliskirena u usporedbi sa 150 mg aliskirena na snižavanje krvnog tlaka. Sve tri doze dobro su se podnosile među starim i među vrlo starim bolesnicima.

U bolesnika liječenih u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza hipotenzije nakon prve doze niti je zamijećen učinak na brzinu pulsa. Prekomjerna hipotenzija je manje često (0,1%) viđena u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenih samo aliskirenom. Hipotenzija je također bila manje česta (<1%) tijekom kombinirane terapije s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Prestankom liječenja krvni se tlak tijekom razdoblja od nekoliko tjedana postupno vraćao prema početnim razinama, pri čemu nije bilo dokaza o postojanju povratnog učinka na krvni tlak ili ARP.

U 36-tjednom ispitivanju u koje je bilo uključeno 820 bolesnika s ishemijskom disfunkcijom lijevog ventrikula nisu otkrivene nikakve promjene u ventrikularnom remodeliranju prema volumenu lijevog ventrikula na kraju sistole s aliskirenom u usporedbi s placebom dodanom osnovnoj terapiji.

Kombinirane stope kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zbog zatajenja srca, ponovljenog srčanog udara, moždanog udara i oživljavanja nakon iznenadne smrti bile su slične i u skupini na aliskirenu i u placebo skupini. Međutim, u bolesnika koji su primali aliskiren stopa hiperkalijemije, hipotenzije i disfunkcije bubrega bila je značajno viša u usporedbi s placebo skupinom.

Aliskiren je ocjenjivan s obzirom na kardiovaskularnu i/ili bubrežnu korist u dvostruko slijepom placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 8606 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega (koja se dokazuje proteinurijom i/ili GFR-om <60 ml/min/1,73 m²) sa ili bez kardiovaskularne bolesti. U većine bolesnika arterijski krvni tlak bio je dobro kontroliran na početku. Primarni ishod bio je kompozit kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija.

U ovom ispitivanju aliskiren 300 mg bio je uspoređivan s placebom kad su aliskiren odnosno placebo dodani standardnoj terapiji koja je uključivala ili neki inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokator receptora angiotenzina. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto jer nije bilo vjerojatno da će ispitanici imati koristi od aliskirena. Završni rezultati ispitivanja pokazali su omjer hazarda za primarni ishod od 1,097 u korist placeba (95,4% interval pouzdanosti: 0,987, 1,218, 2-strani p=0,0787). Osim toga, s aliskirenom je u usporedbi s placebom opažena povećana incidencija štetnih događaja (38,2% naspram 30,3%). Osobito je opažena povećana incidencija ishoda disfunkcije bubrega (14,5% naspram 12,4%), hiperkalijemije (39,1% naspram 29,0%), događaja povezanih s hipotenzijom (19,9% naspram 16,3%) i utvrđenog moždanog udara (3,4% naspram 2,7%). Povećana incidencija moždanog udara bila je veća u bolesnika s insuficijencijom bubrega.

Aliskiren 150 mg (povećan na 300 mg ako se podnosi) dodan konvencionalnoj terapiji, bio je ocijenjen u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju provedenom na 1639 bolesnika sa smanjenom ejeckijskom frakcijom koji su bili hospitalizirani zbog epizode akutnog zatajenja srca (NYHA klasa III–IV), a koji su na početku bili hemodinamički stabilni. Primarni ishod bio je kardiovaskularna smrt ili ponovna hospitalizacija zbog zatajenja srca u roku od 6 mjeseci; sekundarni ishodi bili su procijenjeni u roku od 12 mjeseci.

Ispitivanje nije pokazalo korist aliskirena kad se primjenjuje uz standardnu terapiju kod akutnog zatajenja srca, a pokazalo je povećani rizik od kardiovaskularnih događaja u pacijenata sa šećernom bolesti. Rezultati ispitivanja ukazali su na neznan učinak aliskirena uz omjer hazarda od 0,92 (95% interval pouzdanosti: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren naspram placeba). Različiti terapijski učinci aliskirena zabilježeni su za ukupnu smrtnost u roku od 12 mjeseci ovisno o statusu šećerne bolesti. U podskupini bolesnika sa šećernom bolesti omjer hazarda bio je 1,64 u korist placeba (95% interval pouzdanosti: 1,15-2,33), dok je omjer hazarda u podskupini bolesnika bez šećerne bolesti bio 0,69 u korist aliskirena (95% interval pouzdanosti: 0,50-0,94); p-vrijednost za interakciju = 0,0003. Povećana incidencija hiperkalijemije (20,9% naspram 17,5%), oštećenje/zatajenje bubrega (16,6% naspram 12,1%) i hipotenzija (17,1% naspram 12,6%) uočeni su u skupini koja je primala aliskiren u odnosu na onu koja je primala placebo i bili su veći u bolesnika sa šećernom bolesti.

Trenutno nisu poznati učinci aliskirena na smrtnost i kardiovaskularni pobol.

Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti aliskirena u bolesnika sa zatajenjem srca trenutno nisu dostupni.

Srčana elektrofiziologija

U randomiziranom, dvostrukoslijepom, placebom i aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju, u kojem je korištena standardna i Holter elektrokardiografija, nije prijavljen učinak na QT-interval.

Amlodipin

Amlodipinska komponenta lijeka Rasilamlo inhibira transmembranski ulaz kalcijevih iona u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na direktnom relaksirajućem učinku na glatki mišić krvnih žila što uzrokuje smanjenje periferne rezistencije u krvnim žilama i krvnog tlaka. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na oba, dihidropiridinska i ne-dihidropiridinska vezna mjesta.

Kontraktilni procesi srčanog mišića i glatkog mišića krvnih žila ovise o kretanju izvanstaničnih kalcijevih iona u ove stanice kroz specifične ionske kanale.

Nakon primjene terapijskih doza bolesnicima s hipertenzijom, amlodipin dovodi do vazodilatacije što rezultira sniženjem krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju. Ova sniženja krvnog tlaka nisu praćena značajnom promjenom srčane frekvencije ili razina katekolamina u plazmi kod kroničnog predoziranja.

Koncentracije u plazmi su u korelaciji s učinkom u mladih i u starih bolesnika.

U hipertenzivnih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežne vaskularne rezistencije i povećanjem brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrege, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tijekom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na dp/dt ili na krajnji dijastolički tlak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu terapijskih doza intaktnim životinjama i ljudima, čak i kada se primjenjivao istodobno s beta-blokatorima u ljudi.

Amlodipin ne mijenja funkciju sinoatrijskog čvora ili atrioventrikularno provođenje u intaktnih životinja ili ljudi. U kliničkim ispitivanjima u kojima je amlodipin primjenjivan u kombinaciji s beta-blokatorima bolesnicima ili s hipertenzijom ili anginom pektoris, nisu opažene nuspojave vezane uz elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je pokazao korisne kliničke učinke u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom pektoris, vazospastičnom anginom i angiografski dokumentiranom bolešću koronarnih arterija.

Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da ti lijekovi mogu povećati rizik budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Primjena u bolesnika s hipertenzijom

Randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje pobola smrtnosti pod nazivom Antihipertenzivno ispitivanje i liječenje snižavanja lipida a u cilju sprečavanja srčanog udara (ALLHAT) provedeno je da bi se usporedile novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije s terapijom tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5-25 mg/dan u blagoj do umjerenoj hipertenziji.

Randomizirano je ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih praćenih u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), šećernu bolest tip 2 (36,1%), lipoprotein visoke gustoće - kolesterol <35 mg/dl ili <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivni status pušača (21,9%).

Primarni ishod bio je kompozit koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu: omjer rizika (OR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Među sekundarnim ishodima incidencija zatajenja srca (komponenta kompozita kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u skupini na amlodipinu u usporedbi sa skupinom na klortalidonu (10,2% naspram 7,7%, OR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Međutim, kad je riječ o smrtnosti od svih uzroka, između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu nije bilo značajne razlike OR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rasilamlo u svim podskupinama pedijatrijske populacije s esencijalnom hipertenzijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Aliskiren

Apsorpcija

Nakon peroralne apsorpcije, vršne koncentracije aliskirena u plazmi se postižu nakon 1-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost aliskirena je približno 2-3%. Obroci s visokim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 85% i AUC za 70%. U stanju dinamičke ravnoteže u hipertenzivnih bolesnika obroci s niskim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 76% i AUC $_{0-tau}$ za 67%. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 5-7 dana nakon primjene jednom dnevno, a razine u stanju dinamičke ravnoteže su približno 2 puta veće nego s početnom dozom.

Prijenosnici

U pretkliničkim ispitivanjima otkriveno je da je MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju i izlučivanje aliskirena putem žuči.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je približno 135 litara, što pokazuje da se aliskiren u velikoj mjeri distribuira u ekstravaskularni prostor. Aliskiren se umjereno veže na proteine plazme (47-51%) i vezanje ne ovisi o koncentraciji.

Biotransformacija i eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka je oko 40 sati (raspon 34-41 sat). Aliskiren se uglavnom eliminira kao nepromijenjeni lijek u stolici (78%). Metabolizira se približno 1,4% ukupne peroralne doze. Enzim odgovoran za taj metabolizam je CYP3A4. Nakon peroralne primjene približno 0,6% doze nađe se u mokraći. Nakon intravenske primjene srednja vrijednost klirensa iz plazme je približno 9 l/h.

Linearnost

Izloženost aliskirenu povećala se više nego razmjerno povećanju doze. Nakon primjene jednokratne doze u rasponu doza od 75 do 600 mg, 2 puta povećanje doze rezultira ~2,3-, odnosno 2,6 puta povećanjem AUC-a, odnosno C_{max} -a. U stanju dinamičke ravnoteže nelinearnost može biti izraženija. Nisu utvrđeni mehanizmi koji su odgovorni za odstupanje od linearnosti. Mogući mehanizam je zasićenje transportera na mjestu apsorpcije ili na hepatobilijarnom putu klirensa.

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju liječenja aliskirenom u 39 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina koji su dobivali dnevne doze od 2 mg/kg ili 6 mg/kg aliskirena primijenjenog u obliku granula (3,125 mg/tableta), farmakokinetički parametri bili su slični onima u odraslih osoba. Rezultati ovog ispitivanja nisu upućivali na to da dob, tjelesna težina ili spol imaju bilo kakav značajan učinak na sistemsku izloženost aliskirenu (vidjeti dio 4.2).

Rezultati iz in vitro ispitivanja MDR1 u ljudskom tkivu ukazali su na obrazac sazrijevanja MDR1 (P-gp) prijenosnika ovisan o dobi i tkivu. Uočena je velika varijabilnost između pojedinaca u razinama ekspresije mRNK (do 600 puta). Ekspresija mRNK za MDR1 u jetri bila je statistički značajno niža u uzorcima od fetusa, novorođenčadi i dojenčadi do 23 mjeseca.

Dob u kojoj sazrijeva sustav prijenosa ne može se utvrditi. Postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu u djece s nezrelim MDR1 (P-gp) sustavom (vidjeti "Prijenosnici" iznad u tekstu i dijelove 4.2, 4.4 i 5.3).

Amlodipin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene terapijskih doza samo amlodipina, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se 6-12 sati. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64% i 80%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Volumen distribucije je približno 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja s amlodipinom pokazala su da se otprilike 97,5% cirkulirajućeg amlodipina veže na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Amlodipin se u velikoj mjeri (približno 90%) metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita, pri čemu se 10% nepromijenjenog lijeka i 60% metabolita izlučuje mokraćom.

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna poluvijekom eliminacije od približno 30 do 50 sati. U stanju dinamičke ravnoteže razine u plazmi postižu se nakon kontinuirane primjene tijekom 7-8 dana.

Linearnost

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza od 5 mg i 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Nakon peroralne primjene lijeka Rasilamlo medijan vremena do vršne koncentracije u plazmi je unutar 3 sata s aliskirenom odnosno 8 sati s amlodipinom. Stopa i opseg apsorpcije lijeka Rasilamlo natašte slični su onima aliskirena i amlodipina primijenjenih kao zasebne monoterapije. Ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima laganog obroka nije provedeno za Rasilamlo.

Rezultati ispitivanja učinka hrane uz uzimanje standardnoga punomasnog obroka s tabletom s fiksnom kombinacijom doza od 300 mg/10 mg, pokazali su da hrana smanjuje stopu i opseg apsorpcije aliskirena u tableti s fiksnom kombinacijom sa sličnom magnitudom učinka kao i u monoterapiji aliskirenom. Dosljedno formulaciji monoterapije, hrana nije imala učinak na farmakokinetiku amlodipina u tableti s fiksnom kombinacijom.

Karakteristike u bolesnika

Aliskiren

Aliskiren je učinkovita antihipertenzivna terapija koja se uzima jedanput na dan u odraslih bolesnika, bez obzira na spol, dob, indeks tjelesne mase i etničku pripadnost.

AUC je 50% viši u starijih (>65 godina) nego u mladim ispitanika. Spol, tjelesna težina i etnička pripadnost nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku aliskirena.

Farmakokinetika aliskirena ispitivana je u bolesnika s različitim stupnjevima insuficijencije bubrega. Relativni AUC i C_{max} aliskirena u ispitanika s oštećenjem bubrega bili su u rasponu između 0,8 do 2 puta veći od razina u zdravih ispitanika nakon primjene jednokratne doze u stanju dinamičke ravnoteže. Ove opažene promjene nisu bile u korelaciji s težinom oštećenja bubrega. U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba početne doze aliskirena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Aliskiren se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirena bila je ocjenjivana u bolesnika na hemodijalizi u završnom stadiju bubrežne bolesti. Peroralna primjena jednokratne doze aliskirena od 300 mg bila je povezana s vrlo malim promjenama u farmakokinetici aliskirena (promjena C_{max} -a za manje od 1,2 puta, povećanje AUC-a do najviše 1,6 puta) u usporedbi s usporedivim zdravim ispitanicima. Vrijeme hemodijalize nije značajno izmijenilo farmakokinetiku aliskirena u bolesnika s ESRD-om. Ako se primjena aliskirena u bolesnika s ESRD-om na hemodijalizi smatra nužno potrebnom, u takvih bolesnika prilagodba doze stoga nije opravdana. Međutim, primjena aliskirena ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Na farmakokinetiku aliskirena nije značajno utjecala blaga do teška bolest jetre bolesnika. Sukladno tome, nije potrebna prilagodba početne doze aliskirena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Amlodipin

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slična je u starijih i mlađih bolesnika. Klirens amlodipina obično je smanjen uz posljedična povećanja AUC-a i poluvijeka eliminacije u starijih bolesnika. Povišenja AUC-a i poluvijeka eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bila su očekivana za bolesnike te dobne skupine u ovom ispitivanju (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanje populacijske farmakokinetike provedeno je u 74 hipertenzivne djece u dobi od 1-17 godina (s 34 bolesnika u dobi 6-12 godina, a 28 bolesnika u dobi 13-17 godina) koji su primali amlodipin u dozama od 1,25 mg do 20 mg bilo jednom ili dvaput dnevno. U djece u dobi 6-12 godina i adolescenata u dobi 13-17 godina tipičan peroralni klirens (CL/F) bio je 22,5 odnosno 27,4 l/h u muških te 16,4 odnosno 21,3 l/h u ženskih ispitanika. Uočena je velika varijabilnost u izloženosti između pojedinaca. Podaci prijavljeni u djece mlađe od 6 godina su ograničeni.

Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe u značajnoj mjeri na farmakokinetiku amlodipina.

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim povećanjem AUC-a za približno 40-60%. Stoga je nužan oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Aliskiren

Karcinogeni potencijal je određivan u 2-godišnjem ispitivanju na štakorima i 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima. Karcinogeni potencijal nije otkriven. Jedan adenom kolona i jedan adenokarcinom cekuma, koji su zabilježeni u štakora pri dozi od 1500 mg/kg/dan, nisu bili statistički značajni. Iako aliskiren ima poznat iritacijski potencijal, smatra se da sigurnosne granice, koje su tijekom ispitivanja na zdravim dobrovoljcima dobivene u ljudi pri dozi od 300 mg, odgovaraju 9-11 puta većoj dozi na temelju koncentracija u stolici, ili 6 puta većoj dozi na temelju koncentracija u sluznici, u usporedbi s 250 mg/kg/dan u ispitivanju karcinogenosti u štakora.

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima mutagenosti aliskiren nije imao bilo kakav mutageni potencijal. Testovi su uključivali *in vitro* određivanja na stanicama bakterija i sisavaca, te *in vivo* ispitivanja na štakorima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s aliskirenom nisu otkrila dokaz embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti pri dozama do 600 mg/kg/dan u štakora, ili 100 mg/kg/dan u kunića. Na plodnost, prenatalni razvoj i postnatalni razvoj nije bilo utjecaja u štakora pri dozama do 250 mg/kg/dan. Doze u štakora i kunića predstavljale su sistemsku izloženost koja je bila od 1 do 4, odnosno 5 puta viša od najviše preporučene doze za ljude (300 mg).

Ispitivanja sigurnosne farmakologije nisu otkrila bilo kakve nuspojave na centralnu nervnu, respiratornu ili kardiovaskularnu funkciju. Nalazi dobiveni tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u životinja bili su u skladu s već poznatim lokalnim iritacijskim potencijalom ili s očekivanim farmakološkim učincima aliskirena.

Ispitivanja na mladim životinjama

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza provedeno je u mladim štakora 8 dana nakon okota tijekom 4 tjedna uz doze aliskirena od 30, 100 ili 300 mg/kg/dan. Visoki akutni mortalitet (u roku od nekoliko sati) i teški morbiditet uočeni su uz doze od 100 i 300 mg/kg/dan (2,3 i 6,8 puta više od najviše preporučene doze za ljude (eng. *maximum recommended human dose*, MRHD) na temelju mg/m^2 za odraslog bolesnika od 60 kg) pri čemu uzrok smrti nije bio utvrđen, a smrt se javila bez znakova ili prodromalnih simptoma. Omjer smrtonosne doze od 100 mg/kg/dan i razine bez uočenih štetnih učinaka (NOAEL) od 30 mg/kg/dan neočekivano je nizak.

Još jedno ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza provedeno je u mladim štakora 14 dana nakon okota tijekom 8 tjedana s dozom aliskirena od 30, 100 ili 300 mg/kg/dan. Odgođeni mortalitet uočen je uz 300 mg/kg/dan (8,5 puta više od MRHD-a na temelju mg/m^2 za odraslog bolesnika od 60 kg) pri čemu nije bio utvrđen uzrok smrti.

Kod preživjelih mladim štakora, nisu bili uočeni učinci na ponašanje ili sposobnost reprodukcije.

Izloženost aliskirenu u plazmi (AUC) u štakora u dobi od 8 dana bila je skoro 4 puta veća od izloženosti u štakora u dobi od 14 dana uz 100 mg/kg/dan. Izloženost aliskirenu u plazmi u štakora u dobi od 14 dana bila je od 85 do 387 puta veća nego u odraslim štakora starih 64 dana.

Ispitivanje s jednom dozom provedeno je u mladim štakora u dobi od 14, 21, 24, 28, 31 ili 36 dana nakon okota. Nije uočen mortalitet ili značajna toksičnost. Izloženost u plazmi bila je otprilike 100 puta veća u štakora starih 14 dana te 3 puta veća u štakora starih 21 dan u usporedbi s odraslim štakorima.

Ispitivanje mehanizma provedeno je da bi se istražio odnos između dobi, izloženosti aliskirenu te sazrijevanja ekspresije MDR1 i OATP2 u štakora. Rezultati su pokazali da su promjene izloženosti aliskirenu tijekom rezvoja u korelaciji s ontogenezom sazrijevanja prijenosnika u jejunumu, jetri, bubrezima i mozgu.

Farmakokinetika aliskirena ocjenjivana je u štakora starih od 8 do 28 dana nakon intravenske primjene aliskirena od 3 mg/kg. Klirens aliskirena povećavao se ovisno o dobi. Klirens u štakora starih 8 ili 14 dana bio je sličan, ali u toj dobi klirens je bio samo oko 23% klirensa u štakora starih 21 dan te 16% klirensa u štakora starih 28 dana.

Ova ispitivanja upućuju na to da su prekomjerna izloženost aliskirenu (>400 puta viša u 8 dana starih štakora u usporedbi s odraslim štakorima) i visoka akutna toksičnost u mladim štakora uzrokovani nezrelim MDR1, što ukazuje na to da u pedijatrijskih bolesnika s nezrelim MDR1, postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Amlodipin

Podaci o sigurnosti amlodipina dobro su utvrđeni, klinički i neklinički.

Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja na reprodukciju štakora i miševa pokazala su odgodu datuma okota, produljeno trajanje okota i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora liječeni amlodipinom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od 10 mg/kg/dan (8 puta više* od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m²). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana bili liječeni amlodipin bezilatam u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron u plazmi, kao i smanjena gustoća sperme i smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutageneza

Štakori i miševi koji su dvije godine liječeni amlodipinom u ishrani pri koncentracijama koje su prema izračunu osiguravale razine dnevnih doza od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazali dokaz karcinogenosti. Najviša doza (za miševе slična, a za štakore dvostruka* od najviše preporučene kliničke doze od 10 mg izraženoj u mg/m²) bila je blizu najviše podnošljive doze za miševе, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila nikakeo učinke povezane s lijekom na razini gena ili na razini kromosoma.

*Na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

Rasilamlo

Preklinička ispitivanja sigurnosti pokazala su da se kombinacija aliskirena i amlodipina dobro podnosi u štakora. Nalazi 2-tjednoga i 13-tjednoga ispitivanja toksičnosti peroralne primjene lijeka u štakora bili su dosljedni onima s aliskirenom i amlodipinom kad su obje djelatne tvari bile primjenjivane zasebno. Nije bilo novih toksičnosti ili pogoršanja težine toksičnosti koja bi bila povezana s ijednom od komponenti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica

hipromeloza
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

PVC/PCTFE – Al blisteri:

18 mjeseci

PA/Al/PVC – Al blisteri:

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/poliklorotrifloroetilen (PCTFE) - Al kalendarski blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 14, 28, 56, 98 tableta

Višestruka pakiranja sadrže 280 tableta (20 pakiranja od 14)

PVC/poliklorotrifloroetilen (PCTFE) - Al blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 30, 90 tableta

Pakiranje s jediničnim dozama (perforirani blister djeljiv na jedinične doze) sadrži 56x1 tabletu

Višestruka pakiranja s jediničnim dozama (perforirani blister djeljiv na jedinične doze) sadrže 98x1 tabletu (2 pakiranja od 49x1)

PA/Al/PVC – Al kalendarski blisteri:

Pojedinačno pakiranje sadrži 14, 28, 56 tableta

Višestruka pakiranja sadrže 98 tableta (2 pakiranja od 49) i 280 tableta (20 pakiranja od 14)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja ili jačina.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Velika Britanija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/043-056

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. travnja 2011.

Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
IT-80058 Torre Annunziata
Italija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA POJEDINAČNOG PAKIRANJA/KUTIJA PAKIRANJA S JEDINIČNIM DOZAMA
(perforirani blister djeljiv na jedinične doze)**

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

14 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
56x1 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/001	14 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/010	14 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/002	28 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/011	28 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/003	30 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/004	56 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/012	56 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/007	56x1 tableta (PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/005	90 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/006	98 tableta (PVC/PCTFE blisteri)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 2 pakiranja, od kojih svako sadrži 49 tableta.
Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 2 pakiranja, od kojih svako sadrži 49x1 tabletu.
Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 20 pakiranja, od kojih svako sadrži 14 tableta.
Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/013	98 tableta (2x49, PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/008	98 tableta (2x49x1, PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/009	280 tableta (20x14, PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/014	280 tableta (20x14, PA/Al/PVC blisteri)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje sadrži 98 (2 pakiranja od 49) tableta.

Višestruko pakiranje sadrži 280 (20 pakiranja od 14) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/013	98 tableta (2x49, PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/008	98 tableta (2x49x1, PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/009	280 tableta (20x14, PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/014	280 tableta (20x14, PA/Al/PVC blisteri)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**BLISTERI (PVC/PCTFE ILI PA/Al/PVC)
SAMO KALENDARSKI BLISTERI**

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

Lijek više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
PERFORIRANI BLISTER DJELJIV NA JEDINIČNE DOZE (PCTFE)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/5 mg tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA POJEDINAČNOG PAKIRANJA/KUTIJA PAKIRANJA S JEDINIČNIM DOZAMA
(perforirani blister djeljiv na jedinične doze)**

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

14 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
56x1 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/015	14 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/024	14 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/016	28 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/025	28 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/017	30 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/018	56 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/026	56 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/021	56x1 tableta (PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/019	90 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/020	98 tableta (PVC/PCTFE blisteri)

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 2 pakiranja, od kojih svako sadrži 49 tableta.
Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 2 pakiranja, od kojih svako sadrži 49x1 tabletu.
Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 20 pakiranja, od kojih svako sadrži 14 tableta.
Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/027	98 tableta (2x49, PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/022	98 tableta (2x49x1, PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/023	280 tableta (20x14, PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/028	280 tableta (20x14, PA/Al/PVC blisteri)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje sadrži 98 (2 pakiranja od 49) tableta.

Višestruko pakiranje sadrži 280 (20 pakiranja od 14) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/027	98 tableta (2x49, PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/022	98 tableta (2x49x1, PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/023	280 tableta (20x14, PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/028	280 tableta (20x14, PA/Al/PVC blisteri)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**BLISTERI (PVC/PCTFE ILI PA/Al/PVC)
SAMO KALENDARSKI BLISTERI**

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

Lijek više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
PERFORIRANI BLISTER DJELJIV NA JEDINIČNE DOZE (PCTFE)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 150 mg/10 mg tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA POJEDINAČNOG PAKIRANJA/KUTIJA PAKIRANJA S JEDINIČNIM DOZAMA
(perforirani blister djeljiv na jedinične doze)**

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

14 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
56x1 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/029	14 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/038	14 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/030	28 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/039	28 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/031	30 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/032	56 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/040	56 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/035	56x1 tableta (PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/033	90 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/034	98 tableta (PVC/PCTFE blisteri)

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 2 pakiranja, od kojih svako sadrži 49 tableta.
Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 2 pakiranja, od kojih svako sadrži 49x1 tabletu.
Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 20 pakiranja, od kojih svako sadrži 14 tableta.
Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/041	98 tableta (2x49, PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/036	98 tableta (2x49x1, PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/037	280 tableta (20x14, PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/042	280 tableta (20x14, PA/Al/PVC blisteri)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje sadrži 98 (2 pakiranja od 49) tableta.

Višestruko pakiranje sadrži 280 (20 pakiranja od 14) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/041	98 tableta (2x49, PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/036	98 tableta (2x49x1, PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/037	280 tableta (20x14, PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/042	280 tableta (20x14, PA/Al/PVC blisteri)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**BLISTERI (PVC/PCTFE ILI PA/Al/PVC)
SAMO KALENDARSKI BLISTERI**

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

Lijek više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
PERFORIRANI BLISTER DJELJIV NA JEDINIČNE DOZE (PCTFE)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/5 mg tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA POJEDINAČNOG PAKIRANJA/KUTIJA PAKIRANJA S JEDINIČNIM DOZAMA
(perforirani blister djeljiv na jedinične doze)**

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

14 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
56x1 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/043	14 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/052	14 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/044	28 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/053	28 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/045	30 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/046	56 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/054	56 tableta (PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/049	56x1 tableta (PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/047	90 tableta (PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/048	98 tableta (PVC/PCTFE blisteri)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 2 pakiranja, od kojih svako sadrži 49 tableta.
Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 2 pakiranja, od kojih svako sadrži 49x1 tabletu.
Sastavni dio višestrukog pakiranja koje sadrži 20 pakiranja, od kojih svako sadrži 14 tableta.
Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/055	98 tableta (2x49, PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/050	98 tableta (2x49x1, PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/051	280 tableta (20x14, PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/056	280 tableta (20x14, PA/Al/PVC blisteri)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje sadrži 98 (2 pakiranja od 49) tableta.

Višestruko pakiranje sadrži 280 (20 pakiranja od 14) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/686/055	98 tableta (2x49, PA/Al/PVC blisteri)
EU/1/11/686/050	98 tableta (2x49x1, PVC/PCTFE blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/11/686/051	280 tableta (20x14, PVC/PCTFE blisteri)
EU/1/11/686/056	280 tableta (20x14, PA/Al/PVC blisteri)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**BLISTERI (PVC/PCTFE ILI PA/Al/PVC)
SAMO KALENDARSKI BLISTERI**

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

Lijek više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
PERFORIRANI BLISTER DJELJIV NA JEDINIČNE DOZE (PCTFE)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilamlo 300 mg/10 mg tablete
aliskiren/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obložene tablete
Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obložene tablete
Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obložene tablete
Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obložene tablete
aliskiren/amlodipin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rasilamlo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rasilamlo
3. Kako uzimati Rasilamlo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rasilamlo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rasilamlo i za što se koristi

Što je Rasilamlo

Rasilamlo sadrži dvije djelatne tvari koje se zovu aliskiren i amlodipin. Obje te tvari pomažu u kontroli povišenog krvnog tlaka (hipertenziji).

Aliskiren je inhibitor renina. Smanjuje količinu angiotenzina II koje tijelo može stvarati. Angiotenzin II uzrokuje suženje krvnih žila, što dovodi do povišenja krvnog tlaka. Smanjenjujući količinu angiotenzina II omogućava opuštanje krvnih žila, što dovodi do sniženja krvnog tlaka.

Amlodipin pripada skupini lijekova koji se zovu blokatori kalcijevih kanala, koji pomažu kontrolirati povišeni krvni tlak. Amlodipin uzrokuje širenje i opuštanje krvnih žila što snizuje krvni tlak.

Povišeni krvni tlak povećava radno opterećenje srca i arterija. Ako to stanje dugo traje, može oštetiti krvne žile u mozgu, srcu i bubrezima te može rezultirati moždanim udarom, zatajenjem srca, srčanim udarom ili zatajenjem bubrega. Snižavanjem krvnoga tlaka na normalnu razinu smanjuje se rizik od razvoja tih poremećaja.

Za što se Rasilamlo koristi

Rasilamlo se koristi za liječenje povišenoga krvnog tlaka u odraslih bolesnika u kojih nije postignuta dostatna kontrola krvnog tlaka samo aliskirenom ili samo amlodipinom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rasilamlo

Nemojte uzimati Rasilamlo

- ako ste alergični na aliskiren ili amlodipin, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili na druge lijekove derivate dihidropiridina (poznati kao blokatori kalcijevih kanala).

- ako ste imali bilo koji od sljedećih oblika angioedema (teškoće pri disanju ili gutanju, ili oticanje lica, ruku i nogu, očiju, usnica i/ili jezik):
 - angioedem tijekom uzimanja aliskirena
 - nasljedni angioedem
 - angioedem nepoznatog uzroka
- ako ste trudni između tri i devet mjeseci
- ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova
 - ciklosporin (lijek koji se koristi u presađivanju radi sprječavanja odbacivanja organa ili za neka druga stanja, npr. reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis)
 - itrakonazol (lijek koji se koristi u liječenju gljivičnih infekcija)
 - kinidin (lijek koji se koristi za korekciju srčanog ritma)
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se bilo kojom od skupina lijekova navedenih u nastavku, koje se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima kao što je enalapril, lizinopril, ramipril ili
 - blokatorom angiotenzin II receptora kao što je valsartan, telmisartan, irbesartan
- ako je bolesnik mlađi od 2 godine
- ako imate vrlo nizak krvni tlak
- ako bolujete od šoka, uključujući kardiogeni šok
- ako imate suženje aortnog srčanog zaliska (stenoza aorte)
- ako imate zatajivanje srca nakon akutnog srčanog udara

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, nemojte uzimati Rasilamlo i obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Rasilamlo:

- ako Vas muče povraćanje ili proljev ili ako uzimate diuretik (lijek kojim se povećava količina mokraće koju stvarate)
- ako ste već imali angioedem (teškoće pri disanju ili gutanju, ili oticanje lica, ruku i nogu, očiju, usnica i/ili jezika). Ako se to dogodi, prestanite uzimati Rasilamlo i javite se svojem liječniku
- ako uzimate bilo koju od skupina lijekova navedenih u nastavku, koje se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima kao što je enalapril, lizinopril, ramipril ili
 - blokator angiotenzin II receptora kao što je valsartan, telmisartan, irbesartan
- ako imate šećernu bolest (povišena razina šećera u krvi)
- ako patite od srčanih problema
- ako ste na dijeti s niskim sadržajem soli
- ako je Vaš protok mokraće izrazito smanjen tijekom 24 sata ili dulje i/ili ako imate ozbiljnih problema s bubrežima (npr. potrebna dijaliza) ili suženje ili blokadu arterija koje opskrbljuju krvlju Vaše bubrege
- ako imate oštećenu funkciju bubrega, Vaš će liječnik pažljivo razmotriti je li Rasilamlo primjeren za Vas i vjerojatno će Vas htjeti pozornije pratiti
- ako patite od jetrenih problema (oštećenja funkcija jetre)
- ako imate stenozu bubrežne arterije (suženje krvnih žila u jednome ili oba bubrega)
- ako imate ozbiljno kongestivno zatajenje srca (vrsta bolesti srca u kojoj srce ne može pumpati dovoljno krvi za opskrbu cijelog tijela)

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Rasilamlo“.

Djeca i adolescenti

Rasilamlo je namijenjen primjeni u odraslih.

Rasilamlo se ne smije primjenjivati u djece od rođenja do nenevršene 2 godine. Ne bi se smio primjenjivati u djece u dobi od 2 do nenevršenih 6 godina i ne preporučuje se za rimjenu u djece i adolescenata u dobi od 6 do nenevršenih 18 godina.

Starije osobe

U većine bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, doza aliskiren od 300 mg ne pokazuje nikakvu dodatnu korist u snižavanju krvnog tlaka u usporedbi s dozom od 150 mg.

Drugi lijekovi i Rasilamlo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- blokator angiotenzina II receptora (ARB) ili inhibitor angiotenzin – konvertirajućeg enzima, (vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati Rasilamlo“ i „Upozorenja i mjere opreza“)
- lijekovi kojima se snižava krvni tlak, diuretici (lijekovi kojima se povećava količina mokraće koju stvarate), osobito lijekovi koji štede kalij, nadomjestci kalija, zamjene za soli koji sadrže kalij, ili heparin
- ketokonazol, lijek koji se koristi za liječenje gljivičnih infekcija
- verapamil, lijek koji se koristi za snižavanje visokog krvnog tlaka, da se ispravi srčani ritam ili za liječenje angine pektoris
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin antibiotici koji se koriste u liječenju infekcija:
- amiodaron, lijek koji se koristi u liječenju nepravilnog srčanog ritma
- atorvastatin, lijek koji se koristi u liječenju povišenog kolesterola
- furosemid ili torasemid, lijekovi koji pripadaju skupini poznatoj kao diuretici, koji se koriste za povećanje količine mokraće koju stvarate, a također se koriste i u liječenju određene vrste srčanog poremećaja (zatajenje srca) ili edema (oticanje)
- antiepileptici (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon)
- rifampicin, lijek koji se koristi za sprječavanje ili liječenje infekcija
- Gospina trava (*Hypericum perforatum*), biljni lijek kojim se podiže raspoloženje
- određene vrste lijekova protiv bolova koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) (a koji se osobito koriste u bolesnika u dobi od 65 godina i više)
- diltiazem, lijek koji se koristi u liječenju srčanih problema
- ritonavir, lijek koji se koristi u liječenju virusne infekcije

Vaš liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- furosemid ili torasemid, lijekovi koji pripadaju skupini poznatoj kao diuretici, koji se koriste za povećanje količine mokraće koju stvarate, a također se koriste i u liječenju određene vrste srčanog poremećaja (zatajenje srca) ili edema (oticanje)
- neke lijekove koji se koriste u liječenju infekcija, kao što je ketokonazol

Rasilamlo s hranom i pićem

Izbjegavajte uzimanje ovog lijeka zajedno s voćnim sokovi/ili napitcima koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve).

Trudnoća

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni (pogledajte dio Nemojte uzimati Rasilamlo). Ako zatrudnite dok uzimate ovaj lijek, odmah ga prekinite uzimati i posavjetujte se sa svojim liječnikom. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vas u pravilu savjetovati da prekinete uzimati Rasilamlo prije nego postanete trudni te će Vam savjetovati da uzmete drugi lijek umjesto lijeka Rasilamlo.

Rasilamlo se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati ako ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu ako se koristi nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate početi dojiti. Rasilamlo se ne preporučuje majkama koje doje, a ako želite dojiti liječnik Vam može odabrati drugo liječenje, posebno ako je Vaše dijete novorođenče ili je prijevremeno rođeno.

Upravljanje vozilima i strojevima

Od amlodipina, jedne od djelatnih tvari lijeka Rasilamlo, mogli biste osjetiti omaglicu ili omamljenost. Ako osjetite takav simptom, nemojte upravljati vozilima ili rukovati alatima ili strojevima.

3. Kako uzimati Rasilamlo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik i nemojte prekoračiti preporučenu dozu. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena doza lijeka Rasilamlo je jedna tableta na dan.

Učinak na krvni tlak vidljiv je unutar 1 tjedna, dok se maksimalni učinak postiže nakon otprilike 4 tjedna. Ako Vaš krvni tlak nije pod kontrolom nakon 4-6 tjedana, liječnik možda morati prilagoditi Vašu dozu.

Način primjene

Progutajte cijelu tabletu s nešto vode. Ovaj lijek trebate uzimati s laganim obrokom jednom na dan, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Izbjegavajte uzimanje ovog lijeka zajedno s voćnim sokom i/ili napitcima koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve). Tijekom liječenja, liječnik može prilagoditi dozu zavisno od odgovora krvnog tlaka.

Ako uzmete više lijeka Rasilamlo nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše Rasilamlo tableta, odmah se obratite svom liječniku. Možda će Vam trebati liječnička pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Rasilamlo

Ako zaboravite uzeti dozu ovog lijeka, uzmite ju čim se sjetite i zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako se sjetite zaboravljene doze tek idući dan, onda jednostavno u uobičajeno vrijeme uzmite sljedeću dozu. **Nemojte** uzeti dvostruku dozu (dvije tablete odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Nemojte prekinuti uzimanje ovog lijeka, čak i ako se osjećate dobro osim ako Vam tako ne kaže liječnik.

Osobe koje imaju povišeni krvni tlak često ne opaze nikakve znakove problema. Mnogi se osjećaju prilično normalno. Vrlo je važno da uzimate ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik kako biste postigli najbolje rezultate i smanjili rizik od nuspojava. Ne propuštajte kontrole kod svojeg liječnika čak i ako se osjećate dobro.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nesvjestica i/ili ošamućenost povezana sa sniženim krvnim tlakom može se javiti na početku liječenja Rasilamlom. Ako osjetite takve simptome, **odmah** obavijestite svog liječnika.

Kao i za bilo koju kombinaciju dviju djelatnih tvari, nuspojave povezane sa svakim pojedinim sastojkom ne mogu se isključiti. Nuspojave već prije prijavljene u bolesnika s jednom ili obje od dvije djelatne tvari (aliskiren i amlodipin) lijeka Rasilamlo niže su navedene i mogu se pojaviti s uzimanjem lijeka Rasilamlo.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne:

Nekoliko bolesnika je imalo ove ozbiljne nuspojave. **Ako se dogodi nešto od sljedećeg, odmah obavijestite svog liječnika:**

- Teške kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza i/ili reakcija oralne sluznice - crvena koža, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili ustima, guljenje kože, vrućica) (*manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba*).
- Teška alergijska reakcija sa simptomima poput osipa, svrbeža, oticanje lica ili usnica ili jezika, teškoće pri disanju, omaglica (*rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba*).
- Mučnina, gubitak apetita, tamno obojani urin ili žuto obojana koža i oči (znakovi poremećaja jetre) (*učestalost nepoznata*).

Ostale nuspojave mogu uključivati:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- sniženi krvni tlak
- oticanje, uključujući oticanje ruku, gležnjeva ili stopala (periferni edem)
- proljev
- bol u zglobovima (artralgija)
- povišena razina kalija u krvi
- omaglica
- pospanost
- glavobolja
- navale vrućine
- bol u trbuhu
- mučnina
- umor
- palpitacije (svjesnost otkucaja srca).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- kožni osip (to može biti i znak alergijskih reakcija ili angioedema – pogledajte „Rijetke“ nuspojave u nastavku)
- problemi s bubrežima, uključujući akutno zatajenje bubrega (jako smanjeno izlučivanje mokraće)
- teške kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza i/ili reakcije oralne sluznice - crvena koža, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili ustima, guljenje kože, vrućica)
- kašalj
- svrbež
- osip (uključujući svrbež i koprivnjaču)
- povišeni jetreni enzimi
- nesanica
- promjene raspoloženja (uključujući tjeskobu)
- depresija
- drhtanje
- poremećaji osjeta okusa
- iznenadan, privremeni gubitak svijesti
- smanjena osjetljivost kože
- trnci ili utrnulost
- poremećaj vida (uključujući dvostruki vid)

- zvonjava u ušima
- nedostatak zraka
- curenje nosa
- povraćanje
- neugodan osjećaj u želucu nakon obroka
- promjena u navikama pražnjenja crijeva (uključujući proljev i zatvor)
- suha usta
- ispadanje kose
- ljubičaste mrlje na koži
- promjena boje kože
- pojačano znojenje
- generalizirani osip
- bol u mišićima
- grčevi u mišićima
- bol u leđima
- poremećaj mokrenja
- mokrenje noću
- često mokrenje
- impotencija
- povećanje dojki u muškaraca
- bol u prsnom košu
- slabost
- bol
- loše osjećanje
- povećanje tjelesne težine
- smanjenje tjelesne težine.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- teške alergijske reakcije (anafilaktička reakcija)
- alergijske reakcije (preosjetljivost) i angioedem (čiji simptomi mogu uključivati teškoće pri disanju ili gutanju, osip, svrbež, koprivnjača ili oticanje lica, ruku i nogu, oči, usnica i/ili jezika, omaglica)
- povišena razina kreatinina u krvi
- crvena koža (eritem)
- smetenost

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- snižena razina bijelih krvnih stanica i krvnih pločica
- povišena razina šećera u krvi
- povećana napetost mišića i nemogućnost istezanja
- osjećaj obamrlosti ili trnci s osjećajem pečenja u prstima ruku i nogu
- srčani udar
- nepravilni otkucaji srca
- upala krvnih žila
- jaka bol u gornjem dijelu trbuha
- upala želučane sluznice
- krvarenje desni, osjetljive ili povećane desni
- upala jetre
- abnormalni rezultati testa jetrene funkcije
- kožna reakcija s crvenilom i ljuštenjem kože, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili u ustima
- suha koža, osip, osip koji svrbi
- kožni osip s perutanjem ili ljuštenjem
- osip, crvena koža, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili ustima, ljuštenje kože, vrućica
- oticanje uglavnom lica i grla
- povećana osjetljivost kože na sunce.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- omaglica uz osjećaj vrtnje
- niska razina natrija u krvi.

Ako je kod Vas bilo koja od ovih nuspojava jako izražena, obavijestite svojeg liječnika. Možda ćete morati prekinuti uzimanje Rasilamla.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rasilamlo

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza Rok valjanosti/EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rasilamlo sadrži

- Svaka Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obložena tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata). Druge pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

- Svaka Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obložena tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata). Druge pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol, talk i žuti željezov oksid (E172).
- Svaka Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obložena tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata). Druge pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, žuti željezov oksid (E172).
- Svaka Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obložena tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata). Druge pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, žuti željezov oksid (E172).

Kako Rasilamlo izgleda i sadržaj pakiranja

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obložene tablete su svijetlo žute, konveksne, ovalne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „T2“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obložene tablete su žute, konveksne, ovalne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „T7“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obložene tablete su tamno žute, konveksne, ovalne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „T11“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obložene tablete su smeđe-žute, konveksne, ovalne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „T12“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilamlo je dostupan u pakiranjima od 14, 28, 56 ili 98 tableta (u kalendarskim blisterima), 30 ili 90 tableta (u normalnim blisterima) i 56x1 tableta (u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze).

Također je dostupan u višestrukim pakiranjima od 98 tableta (2 kutije od 49) i 280 tableta (20 kutija od 14) u kalendarskim blisterima i 98x1 tableta (2 kutije od 49x1) u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja ili jačina.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek više nije odobren

DODATAK IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA PREPORUKU IZMJENE UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lijek više nije odobren

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hidroklorotiazid, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Tijekom prijavljivanja niza ozbiljnih i ne-ozbiljnih nuspojava "hiponatrijemije" iz izvora podataka nakon stavljanja lijeka u promet pojavila se zabrinutost, zbog čega je nositelj odobrenja podnio kumulativni pregled. Kumulativni pregled obuhvatio je 187 slučajeva, od kojih je 57 bilo odgovarajuće dokumentirano, u 8 od tih slučajeva uzročno-posljedična veza nije se mogla isključiti. U 3 dodatna slučaja gdje je teška hiponatrijemija bila povezana s neurološkim simptomima, kao što su edem mozga ili jaka konfuzija i cerebralni edem, uzročno-posljedična veza također se nije mogla isključiti.

Nositelj odobrenja je podnio analizu sa 1407 slučajeva "dispneje", u 13 od njih nuspojave su nestale nakon prekida davanja lijeka i u tri slučaja ponovno su se javile nakon ponovnog davanja lijeka. PRAC smatra da su slučajevi nuspojava koje su nestale nakon prekida davanja lijeka i ponovno se javile nakon ponovnog davanja lijeka važna informacija o uzročno-posljedičnoj povezanosti koja potvrđuje sigurnosni signal.

Stoga, s obzirom na dostupne podatke o aliskirenu/ aliskirenu, amlodipinu / aliskirenu, hidroklorotiazidu, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku opravdane. CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hidroklorotiazid CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrži/sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hidroklorotiazid povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.