

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 5 mg amlodipin (bezilát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Világossárga, konvex, ovális tablettá, metszett éllel, az egyik oldalán „T2”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rasilamlo az esszenciális hipertónia kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása az önmagában alkalmazott aliszkirennel vagy amlodipinnel nem állítható be megfelelően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Rasilamlo javasolt adagja naponta egy tablettá.

A vérnyomáscsökkentő hatás 1 héten belül manifesztálódik, és a hatás a 4. hét körül közel maximális. Ha a vérnyomást 4-6 hetes kezelés után sem sikerül beállítani, akkor az adag maximum 300 mg aliszkiren/10 mg amlodipin-re emelhető. A dózist egyénileg kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

A Rasilamlo-t lehet más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt adni, kivéve az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal vagy az angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) kombinációban történő alkalmazást a diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása az aliszkiren vagy az amlodipin monoterápiával nincs megfelelően beállítva

A Rasilamlo 150 mg/5 mg az olyan betegeknél adható, akiknek a vérnyomása az önmagában adott 150 mg aliszkirennel vagy 5 mg amlodipinnel nem állítható be megfelelően.

Azt a beteget, akinél csak valamelyik összetevővel kapcsolatban észlelhetők dóziskorlátozó mellékhatások, a hasonló vérnyomáscsökkenés elérése érdekében át lehet állítani az abból az összetevőből kisebb dózist tartalmazó Rasilamlo-ra.

A fix kombinációra történő váltás előtt javasolt lehet a két összetevő mindegyikével elvégzett dózistitralás. Ha az klinikailag indokolt, akkor a fent említett adagolással összhangban a monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen átváltás mérlegelhető.

Speciális populációk

Beszűkült vesefunkció

Az enyhe és közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegek esetében nincs szükség a kezdőadag módosítására (GFR sorrendben 89-60 ml/perc/1,73 m² és 59-30 ml/perc/1,73 m², lásd 4.4 és 5.2 pont). A Rasilamlo nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <30 ml/perc/1,73 m²).

Beszűkült májfunkció

Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél az amlodipin adagolásának javaslatát nem állapították meg. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin farmakokinetikáját nem vizsgálták. Ezért a Rasilamlo beszűkült májfunkciójú betegeknél történő adásakor elővigyázatosság szükséges.

Idősek (65 év felettek)

A Rasilamlo-val korlátozott a tapasztalat, különösen a 75 éves és idősebb betegeknél. Ezért ezeknél a betegeknél különös elővigyázatosság szükséges. Idős betegek esetében az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

Gyermekek

A Rasilamlo biztonságosságát és hatásosságát és 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az aliszkiren potenciális, fokozott expozíciója miatti biztonságossági aggályok miatt a Rasilamlo gyermekeknél a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig ellenjavallt, és nem alkalmazható 2 éves kortól már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél (lásd 4.3, 4.4, 5.2 és 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben, egy kevés vízzel kell lenyelni. A Rasilamlo-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Gyümölcslével és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal (beleértve a gyógynövény teákat is) való egyidejű bevitelét kerülni kell (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más dihidropiridin-származékokkal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itraconazollal, valamint egyéb erős P-gp inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- A Rasilamlo egyidejű alkalmazása ACE-gátlóval vagy ARB-vel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).
- Sokk (beleértve a kardiogén sokkot is).
- A balkamra kiáramlási pálya obstrukciója (pl. magas fokú aorta sztenózis).
- Hemodinamikailag instabil szívelégtelenség akut szívroham után.
- Gyermekek a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig (lásd 4.2 és 5.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Rasilamlo-kezelést le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Csakúgy, mint minden vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetén, az ischaemiás szívbetegségben vagy az ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél a vérnyomás túlzott mértékű esése myocardialis infarktust vagy stroke-ot eredményezhet.

Hypertóniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádjá (RAAS)

A hipotónia, syncope, stroke, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) előfordulását jelentették az ezekre hajlamos egyéneknél, különösen, ha az erre a rendszerre ható gyógyszereket kombinálták (lásd 5.1 pont). A RAAS aliszkiren és ACE-gátló vagy ARB kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt. Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

Szívelégtelenség

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, mivel ezek fokozhatják a jövőbeli kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincsenek az aliszkirenre vonatkozó kardiovaszkuláris mortalitási és morbiditási adatok (lásd 5.1 pont).

Az aliszkirent a furoszemiddel vagy a toraszemiddel kezelt, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Tünetekkel kísért hipotónia kockázata

A Rasilamlo-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő az alábbi esetekben:

- a kifejezett volumenhiánnyal bíró betegeknél vagy a sóhiánnyal bíró betegeknél (pl. akik nagy dózisban kapnak diuretikumot) vagy
- az aliszkiren kombinált alkalmazásakor a RAAS-ra ható egyéb szerekkel.

A volumen- vagy sóhiányt a Rasilamlo alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni. A nem szövődményes hipertóniás, Rasilamlo-val kezelt betegeknél a rövid ideig tartó, kontrollós vizsgálatokban a hipotónia előfordulási gyakorisága alacsony volt (0,2%).

Beszűkült vesefunkció

Klinikai vizsgálatokban az aliszkiren hatását nem tanulmányozták súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú hipertóniás betegeknél (szérumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vagy $1,70 \text{ mg/dl}$ nők esetében és $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vagy $2,00 \text{ mg/dl}$ férfiak esetében és/vagy a GFR számított értéke $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$), illetve olyan betegeknél, akik kórelőzményében dialízis, nefrózis szindróma vagy renovaszkuláris hipertónia szerepelt. A Rasilamlo a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) nem javasolt.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha a Rasilamlo-t veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség, diabetes mellitus vagy vesebetegség esetén adják. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknél akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt.

Beszűkült májfunkció

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin felezési ideje meghosszabbodik és az AUC-értékek magasabbak. Adagolási javaslatot nem állapítottak meg. Elővigyázatosság szükséges, ha a Rasilamlo-t beszűkült májfunkciójú betegeknek adják (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél.

A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok a Rasilamlo alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

Anaphylaxiás reakciók és angioödéma

Az aliszkiren-kezelés alatt a forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően angioödémáról vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg (lásd 4.8 pont).

A túlérzékenységre hajlamos betegeknél fokozott elővigyázatosság szükséges.

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha anaphylaxiás reakció vagy angioödéma alakul ki, akkor a Rasilamlo adását azonnal fel kell függeszteni, megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. A betegeknél meg kell mondani, hogy jelentenek az orvosuknak minden, allergiás reakcióra utaló tünetet, különösen a nehézlégzést vagy neheztelt nyelést, az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv feldagadását. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

Gyermekek

Az aliszkiren egy *P-glikoprotein* (P-gp) szubsztrát, és az éretlen P-gp gyógyszer-transzporter rendszerrel rendelkező gyermekeknél fennáll az aliszkiren fokozott expozíciójának lehetősége. Az az életkor, amikor a transzporter-rendszer éretté válik, nem határozható meg (lásd 5.2 és 5.3 pont). Ezért a Rasilamlo gyermekeknél a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig ellenjavallt, és nem alkalmazható 2 éves kort már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre az aliszkirenről egy 39, 6 éves kor feletti, de 18 évesnél fiatalabb hipertóniás gyermekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatból (lásd 4.8 és 5.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Rasilamlo kölcsönhatásaira vonatkozó információk

A Rasilamlo és más gyógyszerek között interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Ezért ebben a részben olyan, más gyógyszerekkel való kölcsönhatásokra vonatkozó információk kerülnek ismertetésre, amelyek az egyes hatóanyagok esetén már ismertek.

Az aliszkiren és az amlodipin egyidejű alkalmazása egészséges önkénteseknél egyik összetevő dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai expozíciójában (AUC) és maximális koncentrációjában (C_{max}) sem okoz jelentős változásokat.

Az aliszkiren kölcsönhatásaira vonatkozó információk

Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

- *Erős P-gp inhibitorok*

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren C_{max} -át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét körülbelül 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itakonazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, C_{max} -át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Nem javasolt (lásd 4.2 pont)

- *Gyümölcslel és növényi kivonatokat tartalmazó italok*

A gyümölcslevek aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és C_{max} -értékének csökkenését eredményezte. A grépfrütlé 150 mg aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. A narancs- vagy az almálé 150 mg aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 62%-os, illetve 63%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a gyümölcslevek összetevői gátolják a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Rasilamlo bevételével egyidőben nem szabad gyümölcslevet fogyasztani. A növényi kivonatokat tartalmazó italoknak (beleértve a gyógynövény teákat is) az aliszkiren felszívódására gyakorolt hatását nem vizsgálták. A gyümölcsökben, zöldségekben és sok egyéb növényi készítményben azonban széles körben megtalálhatók az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét potenciálisan gátló vegyületek. Ezért a Rasilamlo bevételével egyidőben nem szabad növényi kivonatokat tartalmazó italokat fogyasztani.

A RAAS aliszkirennel, ARB-kkal vagy ACE-gátlókkal történő kettős blokádja

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a RAAS-nak ACE-gátlók, ARB-k vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, stroke-ot, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

- P-gp interakciók

Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a fő efflux-rendszer, ami az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában közreműködik, az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) (lásd 5.2 pont). Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár az aliszkiren esetében ezt nem vizsgálták, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is szabályozza, és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölcsonhatások lehetővé tehetik a transzporter gátlása mértékének a függvénye.

- Közepes erősségű P-gp inhibitorok

A ketokonazol (200 mg) vagy a verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisének kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollos klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

- A szérum káliumszintre ható gyógyszerek

A RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérum káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérum káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérum káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt.

- Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok)

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget is, ami rendszerint reverzibilis. Ezért az aliszkiren és egy NSAID kombinációja elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

- Furoszemid és toraszemid

Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű *per os* alkalmazásának nem volt hatása az aliszkiren farmakokinetikájára, de a furoszemid-expozíciót 20-30%-kal csökkentette (az aliszkirennel az intramuscularisan vagy intravénásan alkalmazott furoszemidre gyakorolt hatását nem vizsgálták). A szívelégtelenségben szenvedő betegeknek egyidejűleg adott furoszemid (60 mg/nap) és aliszkiren (300 mg/nap) többszöri adagját követően az első 4 óra során a vizelettel történő nátrium kiválasztás 31%-kal, a vizelet térfogat 24%-kal csökkent az önmagában adott furoszemidhez képest. A furoszemiddel és 300 mg aliszkirennel egyidejűleg kezelt betegek átlag testtömege (84,6 kg) nagyobb volt, mint a csak furoszemiddel kezelt betegek testtömege (83,4 kg). Napi 150 mg aliszkiren mellett kisebb változásokat észleltek a furoszemid farmakokinetikájában és hatásosságában.

A rendelkezésre álló klinikai adatok nem jelzik, hogy az aliszkirennel történt egyidejű alkalmazást követően magasabb toraszemid dózisokat alkalmaztak. Ismert, hogy a toraszemid renalis excretióját a szerves anion transzporterek (OAT-k) mediálják. Az aliszkiren minimális mértékben választódik ki a renalis útvonalon keresztül, és a szájon át történő alkalmazást követően az aliszkiren dózisa csak a 0,6%-a nyerhető vissza a vizeletből (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor mivel az aliszkirenről kimutatták, hogy a szerves anion transzporter polipeptid 1A2 (OATP1A2) szubsztrátja (lásd a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorokkal való kölcsönhatást), fennáll annak a lehetősége, hogy az aliszkiren a felszívódási folyamatra gyakorolt kölcsönhatással csökkenti a toraszemid plazma-expozíciót.

Ezért az aliszkirennel és *per os* furoszemiddel vagy toraszemiddel egyaránt kezelt betegeknél a furoszemid, a toraszemid vagy az aliszkiren-kezelés elkezdésekor vagy módosításakor az extracelluláris folyadék térfogatváltozásainak és a volumen-túlterheléssel járó állapotok lehetséges kialakulásának elkerülése érdekében a furoszemid vagy a toraszemid hatásainak monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

- *Warfarin*

Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

- *Kölcsönhatások ételekkel*

Az (alacsony vagy magas zsírtartalmú) ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását (lásd 4.2 pont). A rendelkezésre álló klinikai adatok nem utalnak a különböző típusú ételek és/vagy italok additív hatására, azonban az aliszkiren biohasznosulásának ezen additív hatás miatt bekövetkező csökkenésének lehetőségét nem vizsgálták, ezért ezt nem lehet kizárni. Kerülni kell az aliszkiren egyidejű bevételét gyümölcslével és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal, beleértve a gyógynövény teákat is.

Nincsenek kölcsönhatások

- Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban többek között az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izoszorbid-5-mononitrát és hidroklorotiazid. Kölcsönhatást nem mutattak ki.

- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) az aliszkiren C_{max} - vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott aliszkiren dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC- és C_{max} -értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott aliszkiren nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani az aliszkiren vagy ezen gyógyszerek adagolását.

- Az aliszkiren valamelyest csökkentheti a digoxin és a verapamil biohasznosulását.

- *CYP450 interakciók*

Az aliszkiren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkirent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölcsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiren-expozíció várható (a P-gp-re vonatkozó egyéb hivatkozásokat lásd a 4.5 pontban).

- *P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok*

Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je és C_{max} -a 50%-kal megemelkedett. Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza az aliszkiren biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását.

- *Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok*

A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a gyümölcslevekkel kialakuló kölcsönhatást).

Az amlodipin kölcsönhatásaira vonatkozó információk

Más gyógyszerek amlodipinre gyakorolt hatása

Egyidejű alkalmazás esetén óvatosság szükséges

- *CYP3A4-gátlók*

Az amlodipin erős vagy közepesen erős CYP3A4 gátlókkal (proteáz inhibitorok, antifungális azolok, makrolidok mint az eritromicin vagy klaritromicin, verapamil vagy diltiazem) történő egyidejű alkalmazása jelentősen megemelheti az amlodipin expozíciót. Ezen farmakokinetikai változásoknak idősek esetében van nagyobb klinikai jelentősége. Ezért klinikai ellenőrzésre és a dózis beállítására lehet szükség.

- *CYP3A4-induktorok*

A CYP3A4-induktorok amlodipinre kifejtett hatására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazása alacsonyabb amlodipin plazmakoncentrációt eredményezhet. Az amlodipint óatosan kell a CYP3A4-induktorokkal együtt alkalmazni.

- *Grépfrütlé*

Az amlodipin grépfrüttel vagy grépfrütlével történő alkalmazása nem javasolt, mivel bizonyos betegeknél fokozódhat a biohasznosulás, ami a vérnyomáscsökkentő hatások növekedését eredményezi.

- *Dantrolén (infúzió)*

Állatoknál hyperkalaemiával társult, letális kamrafibrillációt és keringés összeomlást figyeltek meg verapamil és dantrolén intravénás adagolása után. A hyperkalaemia kockázata miatt a malignus hyperthermiára hajlamos betegeknél, és a malignus hyperthermia kezelése alatt a kalciumcsatorna-blokkolók, mint az amlodipin, alkalmazását kerülni kell.

Az amlodipin más gyógyszerekre gyakorolt hatása

- Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásai összeadódnak más antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásaival.

- A szimvasztatin önmagában történő adásához képest a 10 mg amlodipin többszöri dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77%-os növekedését eredményezte. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát javasolt napi 20 mg-ra korlátozni.

Nincsenek kölcsönhatások

- A klinikai interakciós vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az atorvasztatin, a digoxin, a warfarin vagy a ciklosporin farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Rasilamlo-t rendelő orvosoknak a fogamzóképes nőkkel meg kell beszélniük a terhesség alatti potenciális kockázatokat. Tervezett terhesség előtt egy megfelelő alternatív kezelésre kell váltani, mivel a Rasilamlo nem alkalmazható az olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a RAAS-ra ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálalossal járt. Mint minden, közvetlenül a RAAS-ra ható gyógyszert, az aliszkirent sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont).

Az amlodipin biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak toxicitást, kivéve a javasolt maximális humán dózis 50-szeresénél magasabb adagok mellett az ellés időpontjának késését és az ellés időtartamának megnyúlását (lásd 5.3 pont). Terhesség alatti alkalmazása csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az anya és a magzat számára maga a betegség nagyobb kockázatot jelent.

A Rasilamlo-t a terhesség első három hónapja alatt nem szabad alkalmazni. A Rasilamlo a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ha a kezelés alatt terhességet mutatnak ki, akkor a Rasilamlo adását amilyen hamar csak lehet, be kell fejezni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren és/vagy az amlodipin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Mivel az aliszkiren és az amlodipin humán vagy állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ/korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért szoptató nőknél a Rasilamlo alkalmazása nem javasolt.

A Rasilamlo alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A Rasilamlo alkalmazásával kapcsolatban nincsenek a fertilitásra vonatkozó klinikai adatok.

Kalciumcsatorna-blokkolókkal kezelt néhány beteg esetében a spermatozoa feji végének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg. Az amlodipinnek a termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról nincs elegendő klinikai adat. Egy patkánykísérletekben a hímek termékenységére gyakorolt mellékhatást tapasztaltak (lásd 5.3 pont). Patkányok fertilitására maximum 250 mg/kg/nap aliszkiren dózissal nem volt hatással (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművek vezetésekör vagy gépek vezetésekör figyelembe kell venni azt, hogy a Rasilamlo-kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy álmoság.

Az amlodipin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az amlodipint szedő betegek szédüléstől, fejfájástól, fáradtságtól vagy hányingertől szenvednek, a reakciókészségük romolhat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rasilamlo alább bemutatott biztonságossági profilja a Rasilamlo-val végzett klinikai vizsgálatokon, valamint az egyes összetevők, az aliszkiren és az amlodipin ismert biztonságossági profilján alapul. A Rasilamlo-val kapcsolatos biztonságossági információk a 75 éves és idősebb betegek esetén korlátozottak.

A Rasilamlo okozta leggyakoribb mellékhatások a hipotónia és a perifériás ödéma. A Rasilamlo egyes összetevőinek (aliszkiren és amlodipin) valamelyikével korábban jelentett és a táblázatos felsorolásában szereplő mellékhatások a Rasilamlo mellett is előfordulhatnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

A mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első, és az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A Rasilamlo mellett vagy az egyik vagy mindkét összetevőjével végzett monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások az alábbi táblázatban szerepelnek. Azok a mellékhatások, melyeket a fix dózisos kombináció egynél több komponensénél is megfigyeltek, a legnagyobb gyakoriság szerint vannak feltüntetve az alábbi táblázatban.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Leukopenia ^{am} , thrombocytopenia ^{am}
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	Anaphylaxiás reakciók ^a , túlérzékenységi reakciók ^a
Nagyon ritka	Allergiás reakciók ^{am}
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Hyperglykaemia ^{am}
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori	Insomnia ^{am} , hangulatváltozások (beleértve a szorongást is) ^{am} , depresszió ^{am}
Ritka	Zavartság ^{am}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Somnolencia ^{am} , fejfájás (különösen a kezelés kezdetén) ^{am}
Nem gyakori	Tremor ^{am} , dysgeusia ^{am} , ájulás ^{am} , hypaesthesia ^{am} , paraesthesia ^{am}
Nagyon ritka	Hypertonia ^{am} , perifériás neuropathia ^{am}
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	Látászavar (beleértve a diplopiát is) ^{am}

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Tinnitus ^{am}
Nem ismert	Vertigo ^a
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Szédülés ^{a,am} , palpitációk ^{a,am} , perifériás ödéma ^{c,a,am*}
Nagyon ritka	Myocardialis infarctus ^{am} , arrhythmia (beleértve a bradycardiát, ventriculáris tachycardiát és a pitvarfibrillációt) ^{am}
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Kipirulás ^{am} , hypotonia ^{c,a,am}
Nagyon ritka	Vasculitis ^{am}
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Dyspnoe ^{a, am} , rhinitis ^{am} , köhögés ^{a,am}
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hasmenés ^a , hasi fájdalom ^{am} , hányinger ^{a,am}
Nem gyakori	Hányás ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , a széklethabitus változás (beleértve a hasmenést és a székrekedést is) ^{am} , szájszárazság ^{am}
Nagyon ritka	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , gingiva hyperplasia ^{am}
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon ritka	Hepatitis ^{a,am} , icterus ^{a,am} , emelkedett májenzimszintek (elsősorban cholestasisra utal) ^{am}
Nem ismert	Májbetegség ^{a,**} , májelégtelenség ^{a,***}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát ^a , a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) ^a , a szájnyalvóhártya reakciókat ^a , kiütés ^{a,am} , viszketés ^{a,am} , csalánkiütés ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , a bőrszín elvesztése ^{am} , hyperhidrosis ^{am} , exanthema ^{am}
Ritka	Angioödéma ^a , erythema ^a
Nagyon ritka	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativ dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson szindróma ^{am} , Quincke-ödéma ^{am} , fotoszenzitivitás ^{am}
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Arthralgia ^{a,am} , bokaduzzanat ^{am}
Nem gyakori	Myalgia ^{am} , izomgörcsök ^{am} , hátfájás ^{am}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Heveny veseelégtelenség ^a , beszűkült veseműködés ^a , vizelési zavar ^{am} , nocturia ^{am} , gyakoribb vizeletürítés ^{am}
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Impotencia ^{am} , gynaecomastia ^{am}

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Fáradtság ^{am}
Nem gyakori	Mellkasi fájdalom ^{am} , gyengeség ^{am} , fájdalom ^{am} , rossz közérzet ^{am}
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Hyperkalaemia ^a
Nem gyakori	Májenzimszint emelkedés ^a , testtömeg-növekedés ^{am} , testtömeg-csökkenés ^{am}
Ritka	Hemoglobinszint csökkenés ^a , hematokrit-csökkenés ^a , a vér kreatininszintjének emelkedése ^a
Nem ismert	Hyponatraemia ^a

^c Rasilamlo mellett megfigyelt mellékhatások;

^a Aliszkiren monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások;

^{am} Amlodipin monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások;

* A perifériás ödéma az amlodipin ismert, dóziszfüggő mellékhatása, és a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren-kezelés kapcsán is beszámoltak róla. A Rasilamlo kapcsán a klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett mellékhatás a perifériás ödéma volt, ami alacsonyabb vagy azonos gyakorisággal jelentkezett, mint a megfelelő amlodipin dózis esetén, de magasabb gyakorisággal, mint a megfelelő aliszkiren dózis esetén.

** Klinikai tünetekkel és jelentősebb májműködési zavar laboratóriumi bizonyítékaival járó májbetegség izolált esetei.

*** Ideeértve egy, a forgalomba hozatalt követően jelentett fulmináns májelégtelenség esetet, ahol nem zárható ki az aliszkirennel való ok-okozati összefüggés.

Az egyes összetevőkre vonatkozó kiegészítő információk

Az egyes összetevők valamelyikével korábban jelentett mellékhatások a Rasilamlo mellett még akkor is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok során nem észlelték azokat.

Aliszkiren

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása:

Túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxiás reakció és angioödéma fordultak elő az aliszkiren-kezelés során.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnesisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg.

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiás reakciókról is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hipertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az aliszkiren nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

Hemoglobin és hematokrit: Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a RAAS-ra ható egyéb gyógyszerek, így pl. az ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

Szérum kálium: Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt.

Gyermekek: A 39, 6-17 éves hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatából rendelkezésre álló korlátozott számú biztonságossági adat alapján a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekeknél várhatóan hasonló a hipertóniás felnőtt betegekéhez. Egyéb RAAS-blokkolókhöz hasonlóan, a fejfájás gyakori nemkívánatos esemény az aliszkirennel kezelt gyermekeknél.

Amlodipin

Extrapiramidális szindróma kivételes eseteit jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túladozás

Tünetek

A Rasilamlo túladozásával nincs tapasztalat. Az aliszkiren és az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a Rasilamlo túladozás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan az aliszkiren túladozás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az amlodipinnel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a nagyfokú túladozás túlzott mértékű perifériás vazodilatációt és esetleg reflex tachycardiát okozhat. Az amlodipin kapcsán jelentős és valószínűleg tartós, akár a halálos kimenetelű sokkig fokozódó és azt is magában foglaló szisztémás hipotenzióról számoltak be.

Kezelés

Ha a Rasilamlo mellett tünetekkel kísért hipotónia alakul ki, akkor szupportív kezelést kell elkezdni.

Az amlodipin túladagolás miatt kialakuló, klinikailag jelentős hipotónia aktív kardiovaszkuláris támogatást igényel, beleértve a kardiális és respiratorikus működés gyakori monitorozását, a végtagok felpolcolását, valamint a keringő folyadékterefogat és az ürített vizelet mennyiségének figyelését.

Az érfal tónusának és a vérnyomásnak a helyreállítását egy vazokonstriktor segítheti, feltéve, ha alkalmazása nem ellenjavallt. Az intravénás kalcium-glükonát hasznos lehet a kalciumcsatorna-blokád okozta hatások visszafordítására.

Bizonyos esetekben érdemes lehet gyomormosást végezni. Egészséges önkénteseknél az aktív szénnek 10 mg amlodipin adása után legfeljebb 2 órán belül történő alkalmazása bizonyítottan csökkenti az amlodipin felszívódásának a sebességét.

Mivel az amlodipin fehérjekötődése magas, valószínűleg a dialízis nem segít.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance <2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotensin rendszerre ható készítmények, renin-inhibitorok, ATC kód: C09XA53

A Rasilamlo két olyan vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmaz, amelyek az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél kiegészítik egymás vérnyomásszabályozó hatását: az aliszkirent, ami a direkt renin-inhibitorok, valamint az amlodipint, ami a kalcium-antagonisták csoportjába tartozik.

Rasilamlo

Az aliszkirennel és amlodipinnel végzett kombinált kezelés alkalmazása ennek a két gyógyszernek a vérnyomást szabályozó különböző, de komplementer rendszerekre gyakorolt hatásából ered. A kalciumcsatorna-blokkolók úgy hatnak, hogy megakadályozzák a kalciumnak az érfalban lévő vaszkuláris simaizomsejtekbe történő beáramlását, meggátolva így a simaizomsejtek kontrakcióját és a vazokonstriktiót. A renin-inhibitorok gátolják a renin enzimaktivitását, ezáltal gátolják az angiotenzin-II, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fő effektor molekulájának a képződését. Az angiotenzin-II vazokonstriktiót, valamint nátrium és víz reabszorpciót okoz. Így az amlodipin közvetlenül gátolja a vazokonstriktiót és csökkenti a vaszkuláris rezisztenciát, míg az aliszkiren az angiotenzin-II termelés szabályozásával szintén gátolni tudja a vazokonstriktiót, de ezen felül a víz- és nátriumegyensúlyt a normotenzív állapotokhoz szükséges szintek irányába tolja el. Az aliszkirennel és az amlodipinnel erre a két centrális, vérnyomás-szabályozó tényezőre (vazokonstriktió és RAAS-mediálta hipertenzív hatások) gyakorolt kombinált hatása hatékonyabb vérnyomáscsökkentő hatást eredményez, mint ami a monoterápia esetén észlelhető.

A Rasilamlo-t számos aktív- és placebo-kontrollos vizsgálatban és hosszútávú vizsgálatokban vizsgálták, amelyekben összesen 5570, enyhe - közepesen súlyos hipertóniában szenvedő hipertóniás beteg vett részt (a diasztolés vérnyomás 90 Hgmm és 109 Hgmm közé esett).

Az olyan hipertóniás betegeknél, akiknek a vérnyomását az összetevőkkel végzett monoterápia nem állítja be, a Rasilamlo napi egyszeri alkalmazása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dóziszfüggő, klinikailag jelentős csökkenését biztosította.

Ha olyan betegeknek adják, akiknek a vérnyomását sem az aliszkiren, sem az amlodipin nem állította be megfelelően, a Rasilamlo egyhetes kezelés után nagyobb vérnyomáscsökkenést idéz elő, mint az összetevőkkel végzett monoterápiák, és négyhetes kezelés után közel maximális hatást ér el.

Egy, a 300 mg aliszkirennel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 820 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren/amlodipin 300 mg/10 mg kombináció 18,0/13,1 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő, ami statisztikailag szignifikánsan magasabb volt, mint a 300 mg-os aliszkiren monoterápia esetén észlelt. A 300 mg/5 mg-os kombináció is statisztikailag szignifikánsan nagyobb vérnyomáscsökkenést idézett elő, mint a 300 mg-os aliszkiren monoterápia. Egy 584 betegből álló alcsoportban a 300 mg aliszkirenhez viszonyítva az aliszkiren/amlodipin kombináció a 300/5 mg-os és a 300/10 mg-os hatáserősségek esetén sorrendben további 7,9/4,8 Hgmm-es és 11,7/7,7 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő (az alcsoportot olyan betegek alkotják, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

Egy, a 10 mg amlodipinnel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 847 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren/amlodipin 150 mg/10 mg és 300 mg/10 mg kombináció sorrendben 11,0/9,0 Hgmm-es és 14,4/11,0 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő, ami statisztikailag magasabb volt, mint a 10 mg-os amlodipin monoterápia esetén észlelt. Egy 549 betegből álló alcsoportban a 10 mg amlodipinhez viszonyítva az aliszkiren/amlodipin kombináció a 150/10 mg-os és a 300/10 mg-os hatáserősségek esetén sorrendben további 4,0/2,2 Hgmm-es és 7,6/4,7 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő (az alcsoportot olyan betegek alkotják, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

Egy, az 5 mg amlodipinnel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 545 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren 150 mg/amlodipin 5 mg kombináció nagyobb vérnyomáscsökkenést idézett elő, mint amit azoknál a betegeknél mértek, akik továbbra is az 5 mg amlodipint kapták.

Egy 8 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportú faktoriális vizsgálatban az 1688 randomizált, enyhe - közepesen súlyos magasvérnyomásban szenvedő betegnél a 150 mg/5 mg-tól 300 mg/10 mg-ig terjedő dózissal végzett Rasilamlo-kezelés dóziszfüggő, klinikailag jelentős, sorrendben 20,6/14,0 Hgmm és 23,9/16,5 Hgmm közé eső átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő, szemben a 300 mg aliszkiren esetén észlelt 15,4/10,2 Hgmm-rel, a 10 mg amlodipin esetén észlelt 21,0/13,8 Hgmm-rel és a placebo esetén észlelt 6,8/5,4 Hgmm-rel egy olyan betegpopulációban, amelyben az átlagos kiindulási vérnyomás 157,3/99,7 Hgmm volt. Ezek a placebohoz és az aliszkirenhez képest minden dózis esetén statisztikailag szignifikánsak voltak. A kombináció mellett a vérnyomáscsökkenés a teljes, 24 órás adagolási intervallum alatt fennmaradt. Egy 1069 betegből álló alcsoportban a Rasilamlo 20,6/13,6 Hgmm és 24,2/17,3 Hgmm közé eső átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő (olyan betegek alcsoportja, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

A Rasilamlo biztonságosságát legfeljebb 1 évig tartó vizsgálatokban értékelték.

A Rasilamlo-nak az ösztörtalitásra és a kardiovaszkuláris mortalitásra, valamint a kardiovaszkuláris morbiditásra és a célszerv-károsodásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A Rasilamlo-t a befejezett klinikai vizsgálatokban több mint 2800 betegnek adták, köztük 372 betegnek egy éven át vagy tovább. A maximum 300 mg/10 mg dózisban adott Rasilamlo-val végzett kezelés esetén a nemkívánatos események összesített incidenciája a monoterápiában adott összetevők esetén észlelhető volt. A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága nem mutatott semmilyen összefüggést a nemmel, az életkorral, a testtömeg-indexszel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. Nem volt olyan új mellékhatás, ami az ismerten az egyes monoterápiákhoz kapcsolódók mellett specifikusan a Rasilamlo esetén jelentkezett volna. Egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben 1688, enyhe vagy közepesen súlyos hipertóniában szenvedő beteg vett részt, a kezelés nemkívánatos klinikai esemény miatt történő abbahagyása a Rasilamlo-val kezelt betegek 1,7%-ánál, míg a placebót kapó betegek 1,5%-ánál fordult elő.

Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

Hipertónia

Hipertóniás betegekben az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dóziszfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az aliszkiren hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az aliszkiren monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg aliszkiren 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az aliszkirent a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az aliszkiren additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal együtt adva.

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid- (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, idős (≥ 65 éves) és nagyon idős (30% ≥ 75 éves) betegnél az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hipotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hipotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg aliszkiren monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hipotóniát szintén nem gyakran ($< 1\%$) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 820, iszkémiás balkamra diszfunkcióban szenvedő beteg bevonásával végzett, 36 hétig tartó vizsgálatban a háttérkezeléshez adott aliszkiren mellett a balkamra végszisztolés térfogatával mért ventricularis remodellingben nem mutattak ki változást a placebohoz képest.

A cardiovascularis halál, a szívelégtelenség miatt szükségessé váló hospitalizáció, az ismétlődő szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatti újraélesztés kombinált aránya hasonló volt az aliszkiren- és a placebo-csoportban. Az aliszkirent kapó betegeknél azonban szignifikánsan magasabb volt a hyperkalaemia, a hipotónia és a renalis diszfunkció aránya a placebo-csoportéhoz képest.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renalis kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy GFR < 60 ml/perc/1,73 m² által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renalis szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placebóval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor vagy egy angiotenzin-receptor blokkolót tartalmazó hagyományos kezelést egészítették ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. A végső vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárója 1,097 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95,4%-os konfidencia intervallum: 0,987, 1,218, 2-oldalas $p = 0,0787$). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték (38,2% versus 30,3%). Különösképpen emelkedett volt a veseműködési zavar (14,5% versus 12,4%), a hiperkalémia (39,1% versus 29,0%), a hipotóniával összefüggő események (19,9% versus 16,3%) és a megítélt stroke végpontok (3,4% versus 2,7%) előfordulási gyakorisága. A stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Egy kettős-vak, placebo-kontrollos, randomizált vizsgálatban a szokásos kezeléshez hozzáadott 150 mg aliszkirent (ha tolerálták, 300 mg-ra emelték) értékelték 1639, a heveny szívelégtelenség (NYHA III–IV. stádium) egy epizódja miatt hospitalizált, olyan csökkent ejekciós frakciójú betegnél, akik a vizsgálat megkezdésekor hemodinamikailag stabilak voltak. Az elsődleges végpont a cardiovascularis halálozás vagy a szívelégtelenség miatti, 6 hónapon belüli ismételt hospitalizáció volt. A másodlagos végpontokat 12 hónapon belül értékelték.

A vizsgálat nem mutatta az aliszkiren előnyös hatását, ha azt a heveny szívelégtelenség standard kezelésének kiegészítéseként adták, és a diabetes mellitusos betegeknél a cardiovascularis események fokozott kockázatát jelezte. A vizsgálati eredmények az aliszkiren nem szignifikáns hatását mutatták, 0,92-os relatív házárd mellett (95%-os konfidencia intervallum: 0,76-1,12; $p = 0,41$, aliszkiren vs. placebo). A teljes mortalitást illetően, a diabetes mellitus státusztól függően, 12 hónapon belül az aliszkiren eltérő terápiás hatásairól számoltak be. A diabetes mellitusos betegek alcsoportjában a relatív házárd 1,64 volt, a placebo javára (95%-os konfidencia intervallum: 1,15-2,33), míg a nem cukorbeteg alcsoportjában a relatív házárd 0,69 volt, az aliszkiren javára (95%-os konfidencia intervallum: 0,50-0,94). Az interakcióra vonatkozó p -érték = 0,0003. Az aliszkiren csoportban a hiperkalémia (20,9% versus 17,5%), a beszűkült veseműködés/veseelégtelenség (16,6% versus 12,1%) és a hipotónia (17,1% versus 12,6%) placebohoz viszonyított emelkedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg, és nagyobb volt a diabeteses betegeknél.

Az aliszkiren mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az aliszkirenre vonatkozóan jelenleg nem állnak rendelkezésre hosszútávú hatásossági adatok.

Szív-elektrofiziológia

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

Amlodipin

A Rasilamlo amlodipin összetevője gátolja a kalcium ionok membránon keresztül történő bejutását a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen relaxáló hatás következménye, ami a perifériás vaszkuláris rezisztencia és a vérnyomás csökkenését eredményezi. Kísérleti adatok arra utalnak, hogy az amlodipin mind a dihidropiridin, mind a nem dihidropiridin receptorokhoz kötődik.

A szívizomsejtek és az erek simaizomsejtjeinek összehúzódása függ az extracelluláris kalcium ezen sejtekbe való, specifikus ioncsatornákon keresztül történő bejutásától.

Hipertóniás betegekben terápiás adagok alkalmazása után az amlodipin vazodilatációt okoz, melynek eredményeként csökken a fekvő és az állva mért vérnyomás. Krónikus adagolás esetén a vérnyomás csökkenését nem kíséri a szívfrekvencia vagy a plazma katekolaminszintek számottevő változása.

A plazmakoncentráció és a gyógyszerhatás között mind fiatal, mind idős betegekben korreláció mutatható ki.

Egészséges vesefunkciójú hipertóniás betegekben az amlodipin terápiás adagjainak hatására csökkent a renális vaszkuláris rezisztencia, és nőtt a glomeruláris filtrációs ráta, valamint az effektív renális plazma-átáramlás, a filtrációs frakció változása, illetve proteinuria jelentkezése nélkül.

Más kalciumcsatorna-blokkolókhöz hasonlóan, amlodipinnel kezelt egészséges kamrafunkciójú betegeknél a szív működés hemodinamikai mérései nyugalomban és terhelésre (vagy pacemaker-ingerlésre) általában azt mutatták, hogy kismértékben nő a kardiális index, a dP/dt -re, a bal kamrai végdiasztolés nyomásra vagy térfogatra gyakorolt jelentős hatás nélkül. Hemodinamikai vizsgálatokban az egészséges állapotoknak, illetve embereknek terápiás adagban adott amlodipin alkalmazásához nem társult negatív inotrop hatás, még akkor sem, ha emberekben béta-blokkolókkal egyidejűleg alkalmazták.

Egészséges állatokban és emberekben az amlodipin nem befolyásolja a sinus csomó működését, illetve az atrioventrikuláris átvezetést. Azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmazták amlodipint és béta-blokkolókat hipertóniás vagy anginás betegekben, nem észleltek az elektrokardiográfiai paraméterekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat.

Kimutatták, hogy az amlodipinnek a krónikus stabil anginában, vazospasztikus anginában és angiográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél kedvező klinikai hatása van.

Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mert azok növelhetik a jövőbeni kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

Alkalmazása hipertóniás betegeknél

Az Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT – a szívroham megelőzése érdekében végzett vérnyomás- és lipidszint-csökkentő kezelés) elnevezésű, randomizált, kettős-vak, morbiditási-mortalitási vizsgálatot azért végezték, hogy összehasonlítsák az újabb kezeléseket: enyhe, közepesen súlyos hipertóniában a tiazid-diuretikum, napi 12,5-25 mg klórtalidon mellé elsővonalbeli kezelésként adott, napi 2,5-10 mg amlodipint (kalciumcsatorna-blokkoló) vagy a napi 10-40 mg lizinopril (ACE-gátló).

Összesen 33 357, 55 éves vagy idősebb hipertóniás beteget randomizáltak és követték átlagosan 4,9 évig. A betegeknek legalább még egy, koszorúér-betegséghez vezető kockázati tényezőjük volt, köztük: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (>6 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt) vagy egyéb, igazolt atheroscleroticus eredetű kardiovaszkuláris betegség (összesen 51,5%), 2-es típusú diabétesz (36,1%), nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterinszint <35 mg/dl vagy <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammal vagy echocardiographiával diagnosztizált balkamra hipertrófia (20,9%), aktuális dohányzás (21,9%).

Az elsődleges kompozit végpontot a végzetes koszorúér-betegség vagy a nem végzetes myocardialis infarctus alkotta. Az elsődleges végpontban nem mutatkozott lényeges különbség az amlodipin-alapú és a klórtalidon-alapú terápiák között: kockázati arány (RR): 0,98; 95%-os CI: (0,90-1,07); p=0,65. A másodlagos végpontok között, a szívelégtelenség előfordulási gyakorisága (egy kompozit kombinált kardiovaszkuláris végpont összetevője) szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban, mint a klórtalidon-csoportban (10,2%, vs 7,7%; RR: 1,38; 95%-os CI: [1,25-1,52]; p<0,001). Ugyanakkor az összmortalitásban nem volt szignifikáns különbség az amlodipin-alapú kezelés és a klórtalidon-alapú kezelés között: RR: 0,96; 95%-os CI: [0,89-1,02] p=0,20.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Rasilamlo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől esszenciális hipertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Aliszkiren

Felszívódás

Szájon át történő bevitelt követően az aliszkiren plazma csúcskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a C_{max} -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Dinamikus egyensúlyi állapotban az alacsony zsírtartalmú ételek a C_{max} -ot 76%-kal és az AUC_{0-tau} -t 67%-kal csökkentik a hipertóniás betegeknél. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

Transzporterek

A preklinikai vizsgálatokban azt találták, hogy az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) volt az aliszkiren intestinalis felszívódásában és biliaris excretiójában érintett fő efflux-rendszer.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

Biotranszformáció és elimináció

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (78%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

Linearitás

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a C_{max} ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

Gyermekek

Harminckilenc, 6-17 éves, hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatában – melyben az aliszkirent granulátum formájában (3,125 mg/tabletta), naponta 2 mg/ttkg vagy 6 mg/ttkg adagban adták – a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttekéhez. A vizsgálat eredményei nem utaltak arra, hogy a kor, a testtömeg vagy a nem bármilyen jelentős hatással lenne az aliszkiren szisztémás expozíciójára (lásd 4.2 pont).

Egy humán szöveteken végzett *in vitro* MDR1 vizsgálat az MDR1 (P-gp-) transzporter-érés életkor- és szövet-függő törvényszerűségekre utal. Az mRNS-expresszió szintjének nagy (legfeljebb 600-szoros), egyének közötti variabilitását figyelték meg. A hepaticus MDR1 mRNS-expresszió statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a magzatokból, újszülöttekből és a legfeljebb 23 hónapos csecsemőkből származó mintákban.

Az az életkor, amikor a transzporter-rendszer éretté válik, nem határozható meg. Az éretlen MDR1 (P-gp) rendszerrel rendelkező gyermekeknél fennáll a túlzott aliszkiren-expozíció lehetősége (lásd fent a „Transzporterek” és a 4.2, 4.4 és 5.3 pontot).

Amlodipin

Felszívódás

Az amlodipin (önmagában) terápiás adagjainak szájon át történő alkalmazása után az amlodipin csúcskoncentrációja a plazmában 6-12 órán belül alakul ki. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke 64-80% közé esik. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

Eloszlás

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. Az amlodipinnel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a keringő gyógyszer körülbelül 97,5%-ban kötődik plazmafehérjékhez hipertóniás betegekben.

Biotranszformáció és elimináció

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90%) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká, a kiindulási vegyület 10%-a és a metabolitok 60%-a választódik ki a vizeletben.

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 30-50 óra. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos adagolás után alakulnak ki.

Linearitás

Az amlodipin 5 mg és 10 mg közötti terápiás dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat.

Aliszkiren/amlodipin

A Rasilamlo per os alkalmazását követően a plazma csúskoncentráció eléréséhez szükséges medián időtartam az aliszkiren esetén 3 óra, az amlodipin esetén pedig 8 óra. A Rasilamlo felszívódásának sebessége és mértéke éhomyra hasonló, mint a különálló monoterápiákként adott aliszkirené és amlodipiné. A Rasilamlo-val könnyű étkezést követően nem végeztek bioekvivalencia vizsgálatot.

Egy standard, nagy zsírtartalmú étellel és 300 mg/10 mg fix kombinációjú tablettával végzett, az étel hatását értékelő vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az étel hasonló mértékben csökkentette a fix kombinációjú tablettában lévő aliszkiren felszívódásának a sebességét és annak mértékét, mint az aliszkirennel végzett monoterápia esetén. A monoterápiában adott formulához hasonlóan, a tápláléknak nincs hatása a fix kombinációjú tablettában lévő amlodipin farmakokinetikájára.

Speciális betegcsoportok

Aliszkiren

Az aliszkiren nemtől, életkortól, testtömeg indextől és etnikai hovatartozástól függetlenül hatékony, naponta egyszer alkalmazandó vérnyomáscsökkentő, felnőtt betegek számára.

Az AUC-értéke 50%-kal magasabb idősekben (>65 év), mint fiatal egyénekben. A nem, testsúly és etnikai hovatartozás nem befolyásolja klinikailag releváns módon az aliszkiren farmakokinetikáját.

Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegekben. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív C_{max} - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú betegek esetében nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az aliszkiren nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <30 ml/perc/1,73 m²).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a C_{max} 1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknek. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknek az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknek a betegeknek a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (lásd 4.4 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszkiren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját.

Amlodipin

A plazma csúskoncentráció eléréséig szükséges idő az amlodipin esetén idős és fiatalabb alanyoknál hasonló. Az amlodipin-clearance csökkenő tendenciát mutat, ami idős betegeknek az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedését eredményezi. Az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedése a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknek az ebben a vizsgálatban résztvevő korcsoport esetén a vártak megfelelő volt (lásd 4.4 pont).

74 hipertóniás, naponta egyszeri vagy kétszeri, 1,25 mg és 20 mg közötti amlodopint kapó, 1-17 éves (34 beteg 6-12 éves, 28 beteg 13-17 éves) gyermekeknek végeztek populációs farmakokinetikai vizsgálatot. A 6-12 éves gyermekekben és a 13-17 éves serdülőkben a jellemző orális clearance (CL/F) 22,5 l/óra, illetve 27,4 l/óra volt a fiúkban, és 16,4 l/óra, illetve 21,3 l/óra volt a lányokban. Nagyfokú egyének közötti különbség volt megfigyelhető. A 6 évesnél fiatalabb gyermekektől kapott információ korlátozott.

Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja számottevő mértékben a vesefunkció beszűkülése.

Az amlodipin beszűkült májfunkciójú betegnél történő alkalmazásáról nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre. A májelégtelenségben szenvedő betegekben az amlodipin csökkent clearance-e az AUC megközelítőleg 40-60%-os növekedését eredményezi. Ezért a beszűkült májfunkciójú betegeknek elővigyázatosság szükséges.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Aliszkiren

A karcinogén potenciált egy 2 éves patkánykísérletben és egy, transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban tanulmányozták. Karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenómát és egy cökum-adenokarcinómát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Bár az aliszkiren ismert, irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált. A vizsgálatok bakteriális és emlős sejtvonalakon végzett *in vitro*, valamint patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatokból álltak.

Az aliszkirennel végzett reprodukív toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetalis toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

A biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

Fiatal állatokon végzett kísérletek

Egy 4 hétig tartó, ismételt dózistoxicitási vizsgálatot végeztek aliszkirennel fiatal patkányokon az ellés után 8 nappal, 30, 100 és 300 mg/kg/napi adagolással. Napi 100 mg/kg-os és 300 mg/kg-os dózisok mellett (egy 60 kg-os felnőtt beteget feltételezve, mg/m² alapon ez a maximális javasolt humán dózis sorrendben 2,3-szerese és 6,8-szerese) magas akut mortalitást (órákon belül) és súlyos morbiditást figyeltek meg, halálokot nem állapítottak meg, és panaszok és prodromális tünetek nélkül alakult ki. A napi 100 mg/kg-os letális dózis és a napi 30 mg/kg-os, mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL) aránya nem várt módon alacsony.

Egy másik, 8 hétig tartó, ismételt dózistoxicitási vizsgálatot végeztek aliszkirennel fiatal patkányokon az ellés után 14 nappal, 30, 100 és 300 mg/kg/napi adagolással. Napi 300 mg/kg-os dózis mellett (egy 60 kg-os felnőtt beteget feltételezve, mg/m² alapon ez a maximális javasolt humán dózis 8,5-szerese) késleltetett mortalitást figyeltek meg, és halálokot nem állapítottak meg.

A túlélő fiatal patkányoknál a viselkedésre vagy a reprodukív teljesítményre gyakorolt hatásokat nem figyeltek meg.

A 8 napos korú patkányoknál az aliszkiren plazma-expozíciója (AUC) napi 100 mg/kg-os dózis mellett majdnem 4-szer magasabb volt, mint a 14 napos patkányoknál. A 14 napos patkányoknál az aliszkiren plazma-expozíciója 85-szörös és 387-szeres tartományba eső módon volt magasabb, mint a 64 napos felnőtt patkányoknál.

Egy egyszeri dózisú vizsgálatot végeztek az ellés után 14, 21, 24, 28, 31 vagy 36 napos patkányokkal. Sem mortalitást, sem jelentős toxicitást nem észleltek. A plazma-expozíció megközelítőleg 100-szor magasabb volt a 14 napos patkányoknál, és 3-szor magasabb volt a 21 napos patkányoknál, mint a felnőtt patkányoknál.

Egy mechanisztikus vizsgálatot végeztek patkányoknál az életkor, az aliszkiren-expozíció és az MDR1- és OATP2-expresszió érése közötti összefüggés vizsgálatára. Az eredmények azt mutatták, hogy az aliszkiren-expozícióban bekövetkező fejlődési változások összefüggést mutattak a jejunumban, a májban, a vesékben és az agyban a transzporter-érés ontogenezisével.

Az aliszkiren farmakokinetikai tulajdonságait 8 – 28 napos patkányoknál, 3 mg/kg dózisban, intravénásan adott aliszkiren után értékelték. Az aliszkiren-clearance életkorfüggő módon növekedett. A clearance a 8 – 14 napos patkányoknál hasonló volt, de ezekben az életkorokban a clearance megközelítőleg csak 23%-a volt a 21 napos patkányoknál észlelt clearance-nek, és 16%-a volt a 28 napos patkányoknál észlelt clearance-nek.

Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a túlzott aliszkiren-expozíciót (>400-szor magasabb a 8 napos patkányoknál, mint a felnőtt patkányoknál), a magas akut toxicitást a fiatal patkányoknál az éretlen MDR1 okozza, ami arra utal, hogy az éretlen MDR1-gyel bíró gyermekgyógyászati betegeknél fennáll az aliszkiren fokozott expozíciójának lehetősége (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Amlodipin

Az amlodipinre vonatkozó biztonságossági adatok klinikailag és nem klinikailag egyaránt kellően megalapozottak.

Reprodukciós toxicitás

Patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgálatok az ellés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdas időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva mg/testsúly kg-ra vonatkoztatva.

Fertilitás károsodása

Legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisú (ami a mg/m² alapon számolt, maximálisan 10 mg javasolt humán dózis 8-szorosa*) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át párzás előtt) nem volt termékenységre gyakorolt hatás. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgálatban, amiben hím patkányokat kezelték 30 napon keresztül, mg/kg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát adagokkal, csökkent a plazma folliculus stimuláló hormon és tesztoszteron szintje, valamint a spermium denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

Karcinogenitás, mutagenitás

Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számított koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást. A legmagasabb adag (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese* a mg/m² alapon javasolt 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható adagot, patkányoknál azonban nem.

Mutagenitási vizsgálatok gyógyszerrel kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszómaszinten nem mutattak.

*50 kg-os testtömeget véve alapul.

Rasilamlo

A preklinikai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy az aliszkiren és amlodipin kombinációt a patkányok jól tolerálták. A patkányokkal végzett 2 és 13 hetes per os toxicitási vizsgálatok eredményei megegyeztek azoknak az aliszkirennel és amlodipinnel végzett vizsgálatoknak az eredményeivel, amelyekben mindkét hatóanyagot önmagában adták. Nem észleltek olyan új toxicitást vagy a toxicitás súlyosságának fokozódását, ami valamelyik összetevővel összefüggött volna.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Povidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Bevonat

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Makrogol
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

PVC/PCTFE – Alu buboréksomagolás:
18 hónap

PA/Alu/PVC – Alu buboréksomagolás:
18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/poliklórtrifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buborékcsoomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56, 98 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 280 tablettát tartalmaz (20 darab 14 tablettás csomagolás)

PVC/poliklórtrifluor-etilén (PCTFE) - Alu buborékcsoomagolás:

Az egységcsomagolás 30, 90 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolás (adagonként perforált buborékcsoomagolás) 56×1 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolásokról (adagonként perforált buborékcsoomagolás) álló

gyűjtőcsomagolás 98×1 tablettát tartalmaz (2 darab 49×1 tablettás csomagolás)

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buborékcsoomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás) és 280 tablettát tartalmaz (20 darab

14 tablettás csomagolás)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/001-014

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. április 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 10 mg amlodipin (bezilát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárga, konvex, ovális tablettá, metszett éllel, az egyik oldalán „T7”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rasilamlo az esszenciális hipertónia kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása az önmagában alkalmazott aliszkirennel vagy amlodipinnel nem állítható be megfelelően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Rasilamlo javasolt adagja naponta egy tablettá.

A vérnyomáscsökkentő hatás 1 héten belül manifesztálódik, és a hatás a 4. hét körül közel maximális. Ha a vérnyomást 4-6 hetes kezelés után sem sikerül beállítani, akkor az adag maximum 300 mg aliszkiren/10 mg amlodipin-re emelhető. A dózist egyénileg kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

A Rasilamlo-t lehet más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt adni, kivéve az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal vagy az angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) kombinációban történő alkalmazást a diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása az aliszkiren vagy az amlodipin monoterápiával nincs megfelelően beállítva

A Rasilamlo 150 mg/10 mg az olyan betegeknél adható, akiknek a vérnyomása az önmagában adott 10 mg amlodipinnel vagy a Rasilamlo 150 mg/5 mg-mal nem állítható be megfelelően.

Azt a beteget, akinél csak valamelyik összetevővel kapcsolatban észlelhetők dóziskorlátozó mellékhatások, a hasonló vérnyomáscsökkenés elérése érdekében át lehet állítani az abból az összetevőből kisebb dózist tartalmazó Rasilamlo-ra.

A fix kombinációra történő váltás előtt javasolt lehet a két összetevő mindegyikével elvégzett dózistitralás. Ha az klinikailag indokolt, akkor a fent említett adagolással összhangban a monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen átváltás mérlegelhető.

Speciális populációk

Beszűkült vesefunkció

Az enyhe és közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegek esetében nincs szükség a kezdőadag módosítására (GFR sorrendben 89-60 ml/perc/1,73 m² és 59-30 ml/perc/1,73 m², lásd 4.4 és 5.2 pont). A Rasilamlo nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <30 ml/perc/1,73 m²).

Beszűkült májfunkció

Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél az amlodipin adagolásának javaslatát nem állapították meg. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin farmakokinetikáját nem vizsgálták. Ezért a Rasilamlo beszűkült májfunkciójú betegeknél történő adásakor elővigyázatosság szükséges.

Idősek (65 év felettek)

A Rasilamlo-val korlátozott a tapasztalat, különösen a 75 éves és idősebb betegeknél. Ezért ezeknél a betegeknél különös elővigyázatosság szükséges. Idős betegek esetében az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

Gyermekek

A Rasilamlo biztonságosságát és hatásosságát és 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az aliszkiren potenciális, fokozott expozíciója miatti biztonságossági aggályok miatt a Rasilamlo gyermekeknél a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig ellenjavallt, és nem alkalmazható 2 éves kortól már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél (lásd 4.3, 4.4, 5.2 és 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben, egy kevés vízzel kell lenyelni. A Rasilamlo-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Gyümölcslével és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal (beleértve a gyógynövény teákat is) való egyidejű bevitelét kerülni kell (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más dihidropiridin-származékokkal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itraconazollal, valamint egyéb erős P-gp inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- A Rasilamlo egyidejű alkalmazása ACE-gátlóval vagy ARB-vel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).
- Súlyos hipotónia.
- Sokk (beleértve a kardiogén sokkot is).
- A balkamra kiáramlási pálya obstrukciója (pl. magas fokú aorta sztenózis).
- Hemodinamikailag instabil szívelégtelenség akut szívroham után.
- Gyermekek a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig (lásd 4.2 és 5.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Rasilamlo-kezelést le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Csakúgy, mint minden vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetén, az ischaemiás szívbetegségben vagy az ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél a vérnyomás túlzott mértékű esése myocardialis infarktust vagy stroke-ot eredményezhet.

Hypertóniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádjá (RAAS)

A hipotónia, syncope, stroke, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) előfordulását jelentették az ezekre hajlamos egyéneknél, különösen, ha az erre a rendszerre ható gyógyszereket kombinálták (lásd 5.1 pont). A RAAS aliszkiren és ACE-gátló vagy ARB kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt. Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

Szívelégtelenség

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, mivel ezek fokozhatják a jövőbeli kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincsenek az aliszkirenre vonatkozó kardiovaszkuláris mortalitási és morbiditási adatok (lásd 5.1 pont).

Az aliszkirent a furoszemiddel vagy a toraszemiddel kezelt, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Tünetekkel kísért hipotónia kockázata

A Rasilamlo-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő az alábbi esetekben:

- a kifejezett volumenhiánnyal bíró betegeknél vagy a sóhiánnyal bíró betegeknél (pl. akik nagy dózisban kapnak diuretikumot) vagy
- az aliszkiren kombinált alkalmazásakor a RAAS-ra ható egyéb szerekkel.

A volumen- vagy sóhiányt a Rasilamlo alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni. A nem szövödményes hipertóniás, Rasilamlo-val kezelt betegeknél a rövid ideig tartó, kontrollós vizsgálatokban a hipotónia előfordulási gyakorisága alacsony volt (0,2%).

Beszűkült vesefunkció

Klinikai vizsgálatokban az aliszkiren hatását nem tanulmányozták súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú hipertóniás betegeknél (szérumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vagy $1,70 \text{ mg/dl}$ nők esetében és $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vagy $2,00 \text{ mg/dl}$ férfiak esetében és/vagy a GFR számított értéke $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$), illetve olyan betegeknél, akik kórelőzményében dialízis, nefrózis szindróma vagy renovaszkuláris hipertónia szerepelt. A Rasilamlo a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) nem javasolt.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha a Rasilamlo-t veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség, diabetes mellitus vagy vesebetegség esetén adják. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknél akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt.

Beszűkült májfunkció

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin felezési ideje meghosszabbodik és az AUC-értékek magasabbak. Adagolási javaslatot nem állapítottak meg. Elővigyázatosság szükséges, ha a Rasilamlo-t beszűkült májfunkciójú betegeknek adják (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél.

A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok a Rasilamlo alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

Anaphylaxiás reakciók és angioödéma

Az aliszkiren-kezelés alatt a forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően angioödémáról vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg (lásd 4.8 pont).

A túlérzékenységre hajlamos betegeknél fokozott elővigyázatosság szükséges.

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha anaphylaxiás reakció vagy angioödéma alakul ki, akkor a Rasilamlo adását azonnal fel kell függeszteni, megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. A betegeknél meg kell mondani, hogy jelentenek az orvosuknak minden, allergiás reakcióra utaló tünetet, különösen a nehézlégzést vagy neheztelt nyelést, az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv feldagadását. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

Gyermekek

Az aliszkiren egy *P-glikoprotein* (P-gp) szubsztrát, és az éretlen P-gp gyógyszer-transzporter rendszerrel rendelkező gyermekeknél fennáll az aliszkiren fokozott expozíciójának lehetősége. Az az életkor, amikor a transzporter-rendszer éretté válik, nem határozható meg (lásd 5.2 és 5.3 pont). Ezért a Rasilamlo gyermekeknél a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig ellenjavallt, és nem alkalmazható 2 éves kort már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre az aliszkirenről egy 39, 6 éves kor feletti, de 18 évesnél fiatalabb hipertóniás gyermekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatból (lásd 4.8 és 5.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Rasilamlo kölcsönhatásaira vonatkozó információk

A Rasilamlo és más gyógyszerek között interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Ezért ebben a részben olyan, más gyógyszerekkel való kölcsönhatásokra vonatkozó információk kerülnek ismertetésre, amelyek az egyes hatóanyagok esetén már ismertek.

Az aliszkiren és az amlodipin egyidejű alkalmazása egészséges önkénteseknél egyik összetevő dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai expozíciójában (AUC) és maximális koncentrációjában (C_{max}) sem okoz jelentős változásokat.

Az aliszkiren kölcsönhatásaira vonatkozó információk

Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

- *Erős P-gp inhibitorok*

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren C_{max} -át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét körülbelül 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itakonazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, C_{max} -át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Nem javasolt (lásd 4.2 pont)

- *Gyümölcslel és növényi kivonatokat tartalmazó italok*

A gyümölcslevek aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és C_{max} -értékének csökkenését eredményezte. A grépfrütlé 150 mg aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. A narancs- vagy az almálé 150 mg aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 62%-os, illetve 63%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a gyümölcslevek összetevői gátolják a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Rasilamlo bevételével egyidőben nem szabad gyümölcslevet fogyasztani. A növényi kivonatokat tartalmazó italoknak (beleértve a gyógynövény teákat is) az aliszkiren felszívódására gyakorolt hatását nem vizsgálták. A gyümölcsökben, zöldségekben és sok egyéb növényi készítményben azonban széles körben megtalálhatók az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét potenciálisan gátló vegyületek. Ezért a Rasilamlo bevételével egyidőben nem szabad növényi kivonatokat tartalmazó italokat fogyasztani.

A RAAS aliszkirennel, ARB-kkal vagy ACE-gátlókkal történő kettős blokádja

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a RAAS-nak ACE-gátlók, ARB-k vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, stroke-ot, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

- P-gp interakciók

Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a fő efflux-rendszer, ami az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában közreműködik, az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) (lásd 5.2 pont). Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár az aliszkiren esetében ezt nem vizsgálták, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is szabályozza, és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölcsonhatások lehetővé tehetik e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

- Közepes erősségű P-gp inhibitorok

A ketokonazol (200 mg) vagy a verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisének kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollos klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

- A szérum káliumszintre ható gyógyszerek

A RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérum káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérum káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérum káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt.

- Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok)

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget is, ami rendszerint reverzibilis. Ezért az aliszkiren és egy NSAID kombinációja elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

- Furoszemid és toraszemid

Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű *per os* alkalmazásának nem volt hatása az aliszkiren farmakokinetikájára, de a furoszemid-expozíciót 20-30%-kal csökkentette (az aliszkirennel az intramuscularisan vagy intravénásan alkalmazott furoszemidre gyakorolt hatását nem vizsgálták). A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél egyidejűleg adott furoszemid (60 mg/nap) és aliszkiren (300 mg/nap) többszöri adagját követően az első 4 óra során a vizelettel történő nátrium kiválasztás 31%-kal, a vizelet térfogat 24%-kal csökkent az önmagában adott furoszemidhez képest. A furoszemiddel és 300 mg aliszkirennel egyidejűleg kezelt betegek átlag testtömege (84,6 kg) nagyobb volt, mint a csak furoszemiddel kezelt betegek testtömege (83,4 kg). Napi 150 mg aliszkiren mellett kisebb változásokat észleltek a furoszemid farmakokinetikájában és hatásosságában.

A rendelkezésre álló klinikai adatok nem jelzik, hogy az aliszkirennel történt egyidejű alkalmazást követően magasabb toraszemid dózisokat alkalmaztak. Ismert, hogy a toraszemid renalis excretióját a szerves anion transzporterek (OAT-k) mediálják. Az aliszkiren minimális mértékben választódik ki a renalis útvonalon keresztül, és a szájon át történő alkalmazást követően az aliszkiren dózisnak csak a 0,6%-a nyerhető vissza a vizeletből (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor mivel az aliszkirenről kimutatták, hogy a szerves anion transzporter polipeptid 1A2 (OATP1A2) szubsztrátja (lásd a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorokkal való kölcsönhatást), fennáll annak a lehetősége, hogy az aliszkiren a felszívódási folyamatra gyakorolt kölcsönhatással csökkenti a toraszemid plazma-expozíciót.

Ezért az aliszkirennel és *per os* furoszemiddel vagy toraszemiddel egyaránt kezelt betegeknél a furoszemid, a toraszemid vagy az aliszkiren-kezelés elkezdésekor vagy módosításakor az extracelluláris folyadék térfogatváltozásainak és a volumen-túlterheléssel járó állapotok lehetséges kialakulásának elkerülése érdekében a furoszemid vagy a toraszemid hatásainak monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

- *Warfarin*

Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

- *Kölcsönhatások ételekkel*

Az (alacsony vagy magas zsírtartalmú) ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását (lásd 4.2 pont). A rendelkezésre álló klinikai adatok nem utalnak a különböző típusú ételek és/vagy italok additív hatására, azonban az aliszkiren biohasznosulásának ezen additív hatás miatt bekövetkező csökkenésének lehetőségét nem vizsgálták, ezért ezt nem lehet kizárni. Kerülni kell az aliszkiren egyidejű bevételét gyümölcslel és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal, beleértve a gyógynövény teákat is.

Nincsenek kölcsönhatások

- Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban többek között az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izosorbid-5-mononitrát és hidroklorotiazid. Kölcsönhatást nem mutattak ki.

- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) az aliszkiren C_{max} - vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott aliszkiren dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC- és C_{max} -értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott aliszkiren nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani az aliszkiren vagy ezen gyógyszerek adagolását.

- Az aliszkiren valamelyest csökkentheti a digoxin és a verapamil biohasznosulását.

- *CYP450 interakciók*

Az aliszkiren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkirent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölcsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiren-expozíció várható (a P-gp-re vonatkozó egyéb hivatkozásokat lásd a 4.5 pontban).

- *P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok*

Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je és C_{max} -a 50%-kal megemelkedett. Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza az aliszkiren biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását.

- *Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok*

A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a gyümölcslevekkel kialakuló kölcsönhatást).

Az amlodipin kölcsönhatásaira vonatkozó információk

Más gyógyszerek amlodipinre gyakorolt hatása

Egyidejű alkalmazás esetén óvatosság szükséges

- *CYP3A4-gátlók*

Az amlodipin erős vagy közepesen erős CYP3A4 gátlókkal (proteáz inhibitorok, antifungális azolok, makrolidok mint az eritromicin vagy klaritromicin, verapamil vagy diltiazem) történő egyidejű alkalmazása jelentősen megemelheti az amlodipin expozíciót. Ezen farmakokinetikai változásoknak idősek esetében van nagyobb klinikai jelentősége. Ezért klinikai ellenőrzésre és a dózis beállítására lehet szükség.

- *CYP3A4-induktorok*

A CYP3A4-induktorok amlodipinre kifejtett hatására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazása alacsonyabb amlodipin plazmakoncentrációt eredményezhet. Az amlodipint óatosan kell a CYP3A4-induktorokkal együtt alkalmazni.

- *Grépfrütlé*

Az amlodipin grépfrüttel vagy grépfrütlével történő alkalmazása nem javasolt, mivel bizonyos betegeknél fokozódhat a biohasznosulás, ami a vérnyomáscsökkentő hatások növekedését eredményezi.

- *Dantrolén (infúzió)*

Állatoknál hyperkalaemiával társult, letális kamrafibrillációt és keringés összeomlást figyeltek meg verapamil és dantrolén intravénás adagolása után. A hyperkalaemia kockázata miatt a malignus hyperthermiára hajlamos betegeknél, és a malignus hyperthermia kezelése alatt a kalciumcsatorna-blokkolók, mint az amlodipin, alkalmazását kerülni kell.

Az amlodipin más gyógyszerekre gyakorolt hatása

- Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásai összeadódnak más antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásaival.

- A szimvasztatin önmagában történő adásához képest a 10 mg amlodipin többszöri dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77%-os növekedését eredményezte. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát javasolt napi 20 mg-ra korlátozni.

Nincsenek kölcsönhatások

- A klinikai interakciós vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az atorvasztatin, a digoxin, a warfarin vagy a ciklosporin farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Rasilamlo-t rendelő orvosoknak a fogamzóképes nőkkel meg kell beszélniük a terhesség alatti potenciális kockázatokat. Tervezett terhesség előtt egy megfelelő alternatív kezelésre kell váltani, mivel a Rasilamlo nem alkalmazható az olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a RAAS-ra ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. Mint minden, közvetlenül a RAAS-ra ható gyógyszert, az aliszkirent sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont).

Az amlodipin biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak toxicitást, kivéve a javasolt maximális humán dózis 50-szeresénél magasabb adagok mellett az ellés időpontjának késését és az ellés időtartamának megnyúlását (lásd 5.3 pont). Terhesség alatti alkalmazása csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az anya és a magzat számára maga a betegség nagyobb kockázatot jelent.

A Rasilamlo-t a terhesség első három hónapja alatt nem szabad alkalmazni. A Rasilamlo a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ha a kezelés alatt terhességet mutatnak ki, akkor a Rasilamlo adását amilyen hamar csak lehet, be kell fejezni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren és/vagy az amlodipin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Mivel az aliszkiren és az amlodipin humán vagy állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ/korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért szoptató nőknél a Rasilamlo alkalmazása nem javasolt.

A Rasilamlo alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A Rasilamlo alkalmazásával kapcsolatban nincsenek a fertilitásra vonatkozó klinikai adatok.

Kalciumcsatorna-blokkolókkal kezelt néhány beteg esetében a spermatozoa feji végének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg. Az amlodipinnek a termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról nincs elegendő klinikai adat. Egy patkánykísérletekben a hímek termékenységére gyakorolt mellékhatást tapasztaltak (lásd 5.3 pont). Patkányok fertilitására maximum 250 mg/kg/nap aliszkiren dózissal nem volt hatással (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművek vezetésekör vagy gépek vezetésekör figyelembe kell venni azt, hogy a Rasilamlo-kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy álmoság.

Az amlodipin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az amlodipint szedő betegek szédüléstől, fejfájástól, fáradtságtól vagy hányingertől szenvednek, a reakciókészségük romolhat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rasilamlo alább bemutatott biztonságossági profilja a Rasilamlo-val végzett klinikai vizsgálatokon, valamint az egyes összetevők, az aliszkiren és az amlodipin ismert biztonságossági profilján alapul. A Rasilamlo-val kapcsolatos biztonságossági információk a 75 éves és idősebb betegek esetén korlátozottak.

A Rasilamlo okozta leggyakoribb mellékhatások a hipotónia és a perifériás ödéma. A Rasilamlo egyes összetevőinek (aliszkiren és amlodipin) valamelyikével korábban jelentett és a táblázatos felsorolásában szereplő mellékhatások a Rasilamlo mellett is előfordulhatnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

A mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első, és az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A Rasilamlo mellett vagy az egyik vagy mindkét összetevőjével végzett monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások az alábbi táblázatban szerepelnek. Azok a mellékhatások, melyeket a fix dózisos kombináció egynél több komponensénél is megfigyeltek, a legnagyobb gyakoriság szerint vannak feltüntetve az alábbi táblázatban.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Leukopenia ^{am} , thrombocytopenia ^{am}
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	Anaphylaxiás reakciók ^a , túlérzékenységi reakciók ^a
Nagyon ritka	Allergiás reakciók ^{am}
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Hyperglykaemia ^{am}
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori	Insomnia ^{am} , hangulatváltozások (beleértve a szorongást is) ^{am} , depresszió ^{am}
Ritka	Zavartság ^{am}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Somnolencia ^{am} , fejfájás (különösen a kezelés kezdetén) ^{am}
Nem gyakori	Tremor ^{am} , dysgeusia ^{am} , ájulás ^{am} , hypaesthesia ^{am} , paraesthesia ^{am}
Nagyon ritka	Hypertonia ^{am} , perifériás neuropathia ^{am}
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	Látászavar (beleértve a diplopiát is) ^{am}

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Tinnitus ^{am}
Nem ismert	Vertigo ^a
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Szédülés ^{a,am} , palpitációk ^{a,am} , perifériás ödéma ^{c,a,am*}
Nagyon ritka	Myocardialis infarctus ^{am} , arrhythmia (beleértve a bradycardiát, ventriculáris tachycardiát és a pitvarfibrillációt) ^{am}
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Kipirulás ^{am} , hypotonia ^{c,a,am}
Nagyon ritka	Vasculitis ^{am}
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Dyspnoe ^{a, am} , rhinitis ^{am} , köhögés ^{a,am}
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hasmenés ^a , hasi fájdalom ^{am} , hányinger ^{a,am}
Nem gyakori	Hányás ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , a széklethabitus változás (beleértve a hasmenést és a székrekedést is) ^{am} , szájszárazság ^{am}
Nagyon ritka	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , gingiva hyperplasia ^{am}
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon ritka	Hepatitis ^{a,am} , icterus ^{a,am} , emelkedett májenzimszintek (elsősorban cholestasisra utal) ^{am}
Nem ismert	Májbetegség ^{a,**} , májelégtelenség ^{a,***}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát ^a , a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) ^a , a szájnyalvóhártya reakciókat ^a , kiütés ^{a,am} , viszketés ^{a,am} , csalánkiütés ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , a bőrszín elvesztése ^{am} , hyperhidrosis ^{am} , exanthema ^{am}
Ritka	Angioödéma ^a , erythema ^a
Nagyon ritka	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativ dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson szindróma ^{am} , Quincke-ödéma ^{am} , fotoszenzitivitás ^{am}
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Arthralgia ^{a,am} , bokaduzzanat ^{am}
Nem gyakori	Myalgia ^{am} , izomgörcsök ^{am} , hátfájás ^{am}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Heveny veseelégtelenség ^a , beszűkült veseműködés ^a , vizelési zavar ^{am} , nocturia ^{am} , gyakoribb vizeletürítés ^{am}
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Impotencia ^{am} , gynaecomastia ^{am}

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Fáradtság ^{am}
Nem gyakori	Mellkasi fájdalom ^{am} , gyengeség ^{am} , fájdalom ^{am} , rossz közérzet ^{am}
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Hyperkalaemia ^a
Nem gyakori	Májenzimszint emelkedés ^a , testtömeg-növekedés ^{am} , testtömeg-csökkenés ^{am}
Ritka	Hemoglobinszint csökkenés ^a , hematokrit-csökkenés ^a , a vér kreatininszintjének emelkedése ^a
Nem ismert	Hyponatraemia ^a

^c Rasilamlo mellett megfigyelt mellékhatások;

^a Aliszkiren monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások;

^{am} Amlodipin monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások;

* A perifériás ödéma az amlodipin ismert, dózisfüggő mellékhatása, és a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren-kezelés kapcsán is beszámoltak róla. A Rasilamlo kapcsán a klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett mellékhatás a perifériás ödéma volt, ami alacsonyabb vagy azonos gyakorisággal jelentkezett, mint a megfelelő amlodipin dózis esetén, de magasabb gyakorisággal, mint a megfelelő aliszkiren dózis esetén.

** Klinikai tünetekkel és jelentősebb májműködési zavar laboratóriumi bizonyítékaival járó májbetegség izolált esetei.

*** Ideeértve egy, a forgalomba hozatalt követően jelentett fulmináns májelégtelenség esetet, ahol nem zárható ki az aliszkirennel való ok-okozati összefüggés.

Az egyes összetevőkre vonatkozó kiegészítő információk

Az egyes összetevők valamelyikével korábban jelentett mellékhatások a Rasilamlo mellett még akkor is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok során nem észlelték azokat.

Aliszkiren

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása:

Túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxiás reakció és angioödéma fordultak elő az aliszkiren-kezelés során.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnesisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg.

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiás reakciókról is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hipertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az aliszkiren nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

Hemoglobin és hematokrit: Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a RAAS-ra ható egyéb gyógyszerek, így pl. az ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

Szérum kálium: Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt.

Gyermekek: A 39, 6-17 éves hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatából rendelkezésre álló korlátozott számú biztonságossági adat alapján a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekeknél várhatóan hasonló a hipertóniás felnőtt betegekéhez. Egyéb RAAS-blokkolókhöz hasonlóan, a fejfájás gyakori nemkívánatos esemény az aliszkirennel kezelt gyermekeknél.

Amlodipin

Extrapiramidális szindróma kivételes eseteit jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túladozás

Tünetek

A Rasilamlo túladozásával nincs tapasztalat. Az aliszkiren és az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a Rasilamlo túladozás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan az aliszkiren túladozás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az amlodipinnel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a nagyfokú túladozás túlzott mértékű perifériás vazodilatációt és esetleg reflex tachycardiát okozhat. Az amlodipin kapcsán jelentős és valószínűleg tartós, akár a halálos kimenetelű sokkig fokozódó és azt is magában foglaló szisztémás hipotenzióról számoltak be.

Kezelés

Ha a Rasilamlo mellett tünetekkel kísért hipotónia alakul ki, akkor szupportív kezelést kell elkezdni.

Az amlodipin túladagolás miatt kialakuló, klinikailag jelentős hipotónia aktív kardiovaszkuláris támogatást igényel, beleértve a kardiális és respiratorikus működés gyakori monitorozását, a végtagok felpolcolását, valamint a keringő folyadékterefogat és az ürített vizelet mennyiségének figyelését.

Az érfal tónusának és a vérnyomásnak a helyreállítását egy vazokonstriktor segítheti, feltéve, ha alkalmazása nem ellenjavallt. Az intravénás kalcium-glükonát hasznos lehet a kalciumcsatorna-blokád okozta hatások visszafordítására.

Bizonyos esetekben érdemes lehet gyomormosást végezni. Egészséges önkénteseknél az aktív szénnek 10 mg amlodipin adása után legfeljebb 2 órán belül történő alkalmazása bizonyítottan csökkenti az amlodipin felszívódásának a sebességét.

Mivel az amlodipin fehérjekötődése magas, valószínűleg a dialízis nem segít.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance <2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotensin rendszerre ható készítmények, renin-inhibitorok, ATC kód: C09XA53

A Rasilamlo két olyan vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmaz, amelyek az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél kiegészítik egymás vérnyomásszabályozó hatását: az aliszkirent, ami a direkt renin-inhibitorok, valamint az amlodipint, ami a kalcium-antagonisták csoportjába tartozik.

Rasilamlo

Az aliszkirennel és amlodipinnel végzett kombinált kezelés alkalmazása ennek a két gyógyszernek a vérnyomást szabályozó különböző, de komplementer rendszerekre gyakorolt hatásából ered. A kalciumcsatorna-blokkolók úgy hatnak, hogy megakadályozzák a kalciumnak az érfalban lévő vaszkuláris simaizomsejtekbe történő beáramlását, meggátolva így a simaizomsejtek kontrakcióját és a vazokonstriktiót. A renin-inhibitorok gátolják a renin enzimaktivitását, ezáltal gátolják az angiotenzin-II, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fő effektor molekulájának a képződését. Az angiotenzin-II vazokonstriktiót, valamint nátrium és víz reabszorpciót okoz. Így az amlodipin közvetlenül gátolja a vazokonstriktiót és csökkenti a vaszkuláris rezisztenciát, míg az aliszkiren az angiotenzin-II termelés szabályozásával szintén gátolni tudja a vazokonstriktiót, de ezen felül a víz- és nátriumegyensúlyt a normotenzív állapotokhoz szükséges szintek irányába tolja el. Az aliszkirennel és az amlodipinnel erre a két centrális, vérnyomás-szabályozó tényezőre (vazokonstriktió és RAAS-mediálta hipertenzív hatások) gyakorolt kombinált hatása hatékonyabb vérnyomáscsökkentő hatást eredményez, mint ami a monoterápia esetén észlelhető.

A Rasilamlo-t számos aktív- és placebo-kontrollos vizsgálatban és hosszútávú vizsgálatokban vizsgálták, amelyekben összesen 5570, enyhe - közepesen súlyos hipertóniában szenvedő hipertóniás beteg vett részt (a diasztolés vérnyomás 90 Hgmm és 109 Hgmm közé esett).

Az olyan hipertóniás betegeknél, akiknek a vérnyomását az összetevőkkel végzett monoterápia nem állítja be, a Rasilamlo napi egyszeri alkalmazása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dóziszfüggő, klinikailag jelentős csökkenését biztosította.

Ha olyan betegeknek adják, akiknek a vérnyomását sem az aliszkiren, sem az amlodipin nem állította be megfelelően, a Rasilamlo egyhetes kezelés után nagyobb vérnyomáscsökkenést idéz elő, mint az összetevőkkel végzett monoterápiák, és négyhetes kezelés után közel maximális hatást ér el.

Egy, a 300 mg aliszkirennel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 820 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren/amlodipin 300 mg/10 mg kombináció 18,0/13,1 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő, ami statisztikailag szignifikánsan magasabb volt, mint a 300 mg-os aliszkiren monoterápia esetén észlelt. A 300 mg/5 mg-os kombináció is statisztikailag szignifikánsan nagyobb vérnyomáscsökkenést idézett elő, mint a 300 mg-os aliszkiren monoterápia. Egy 584 betegből álló alcsoportban a 300 mg aliszkirenhez viszonyítva az aliszkiren/amlodipin kombináció a 300/5 mg-os és a 300/10 mg-os hatáserősségek esetén sorrendben további 7,9/4,8 Hgmm-es és 11,7/7,7 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő (az alcsoportot olyan betegek alkotják, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

Egy, a 10 mg amlodipinnel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 847 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren/amlodipin 150 mg/10 mg és 300 mg/10 mg kombináció sorrendben 11,0/9,0 Hgmm-es és 14,4/11,0 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő, ami statisztikailag magasabb volt, mint a 10 mg-os amlodipin monoterápia esetén észlelt. Egy 549 betegből álló alcsoportban a 10 mg amlodipinhez viszonyítva az aliszkiren/amlodipin kombináció a 150/10 mg-os és a 300/10 mg-os hatáserősségek esetén sorrendben további 4,0/2,2 Hgmm-es és 7,6/4,7 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő (az alcsoportot olyan betegek alkotják, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

Egy, az 5 mg amlodipinnel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 545 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren 150 mg/amlodipin 5 mg kombináció nagyobb vérnyomáscsökkenést idézett elő, mint amit azoknál a betegeknél mértek, akik továbbra is az 5 mg amlodipint kapták.

Egy 8 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportú faktoriális vizsgálatban az 1688 randomizált, enyhe - közepesen súlyos magasvérnyomásban szenvedő betegnél a 150 mg/5 mg-tól 300 mg/10 mg-ig terjedő dózissokkal végzett Rasilamlo-kezelés dóziszfüggő, klinikailag jelentős, sorrendben 20,6/14,0 Hgmm és 23,9/16,5 Hgmm közé eső átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő, szemben a 300 mg aliszkiren esetén észlelt 15,4/10,2 Hgmm-rel, a 10 mg amlodipin esetén észlelt 21,0/13,8 Hgmm-rel és a placebo esetén észlelt 6,8/5,4 Hgmm-rel egy olyan betegpopulációban, amelyben az átlagos kiindulási vérnyomás 157,3/99,7 Hgmm volt. Ezek a placebohoz és az aliszkirenhez képest minden dózis esetén statisztikailag szignifikánsak voltak. A kombináció mellett a vérnyomáscsökkenés a teljes, 24 órás adagolási intervallum alatt fennmaradt. Egy 1069 betegből álló alcsoportban a Rasilamlo 20,6/13,6 Hgmm és 24,2/17,3 Hgmm közé eső átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő (olyan betegek alcsoportja, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

A Rasilamlo biztonságosságát legfeljebb 1 évig tartó vizsgálatokban értékelték.

A Rasilamlo-nak az ösztörtalitásra és a kardiovaszkuláris mortalitásra, valamint a kardiovaszkuláris morbiditásra és a célszerv-károsodásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A Rasilamlo-t a befejezett klinikai vizsgálatokban több mint 2800 betegnek adták, köztük 372 betegnek egy éven át vagy tovább. A maximum 300 mg/10 mg dózisban adott Rasilamlo-val végzett kezelés esetén a nemkívánatos események összesített incidenciája a monoterápiában adott összetevők esetén észlelhető volt. A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága nem mutatott semmilyen összefüggést a nemmel, az életkorral, a testtömeg-indexszel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. Nem volt olyan új mellékhatás, ami az ismerten az egyes monoterápiákhoz kapcsolódók mellett specifikusan a Rasilamlo esetén jelentkezett volna. Egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben 1688, enyhe vagy közepesen súlyos hipertóniában szenvedő beteg vett részt, a kezelés nemkívánatos klinikai esemény miatt történő abbahagyása a Rasilamlo-val kezelt betegek 1,7%-ánál, míg a placebót kapó betegek 1,5%-ánál fordult elő.

Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

Hipertónia

Hipertóniás betegekben az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az aliszkiren hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az aliszkiren monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg aliszkiren 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az aliszkirent a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az aliszkiren additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal együtt adva.

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid- (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, idős (≥ 65 éves) és nagyon idős (30% ≥ 75 éves) betegnél az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hipotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hipotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg aliszkiren monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hipotóniát szintén nem gyakran ($< 1\%$) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 820, iszkémiás balkamra diszfunkcióban szenvedő beteg bevonásával végzett, 36 hétig tartó vizsgálatban a háttérkezeléshez adott aliszkiren mellett a balkamra végszisztolés térfogatával mért ventricularis remodellingben nem mutattak ki változást a placebohoz képest.

A cardiovascularis halál, a szívelégtelenség miatt szükségessé váló hospitalizáció, az ismétlődő szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatti újraélesztés kombinált aránya hasonló volt az aliszkiren- és a placebo-csoportban. Az aliszkirent kapó betegeknél azonban szignifikánsan magasabb volt a hyperkalaemia, a hipotónia és a renalis diszfunkció aránya a placebo-csoportéhoz képest.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renalis kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy GFR < 60 ml/perc/1,73 m² által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renalis szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placeboval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor vagy egy angiotenzin-receptor blokkolót tartalmazó hagyományos kezelést egészítették ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. A végső vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárója 1,097 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95,4%-os konfidencia intervallum: 0,987, 1,218, 2-oldalas $p = 0,0787$). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték ((38,2% versus 30,3%). Különösképpen emelkedett volt a veseműködési zavar (14,5% versus 12,4%), a hiperkalémia (39,1% versus 29,0%), a hipotóniával összefüggő események (19,9% versus 16,3%) és a megítélt stroke végpontok (3,4% versus 2,7%) előfordulási gyakorisága. A stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Egy kettős-vak, placebo-kontrollos, randomizált vizsgálatban a szokásos kezeléshez hozzáadott 150 mg aliszkirent (ha tolerálták, 300 mg-ra emelték) értékelték 1639, a heveny szívelégtelenség (NYHA III–IV. stádium) egy epizódja miatt hospitalizált, olyan csökkent ejekciós frakciójú betegnél, akik a vizsgálat megkezdésekor hemodinamikailag stabilak voltak. Az elsődleges végpont a cardiovascularis halálozás vagy a szívelégtelenség miatti, 6 hónapon belüli ismételt hospitalizáció volt. A másodlagos végpontokat 12 hónapon belül értékelték.

A vizsgálat nem mutatta az aliszkiren előnyös hatását, ha azt a heveny szívelégtelenség standard kezelésének kiegészítéseként adták, és a diabetes mellitusos betegeknél a cardiovascularis események fokozott kockázatát jelezte. A vizsgálati eredmények az aliszkiren nem szignifikáns hatását mutatták, 0,92-os relatív házárd mellett (95%-os konfidencia intervallum: 0,76-1,12; $p = 0,41$, aliszkiren vs. placebo). A teljes mortalitást illetően, a diabetes mellitus státusztól függően, 12 hónapon belül az aliszkiren eltérő terápiás hatásairól számoltak be. A diabetes mellitusos betegek alcsoportjában a relatív házárd 1,64 volt, a placebo javára (95%-os konfidencia intervallum: 1,15-2,33), míg a nem cukorbeteg alcsoportjában a relatív házárd 0,69 volt, az aliszkiren javára (95%-os konfidencia intervallum: 0,50-0,94). Az interakcióra vonatkozó p -érték = 0,0003. Az aliszkiren csoportban a hiperkalémia (20,9% versus 17,5%), a beszűkült veseműködés/veseelégtelenség (16,6% versus 12,1%) és a hipotónia (17,1% versus 12,6%) placebohoz viszonyított emelkedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg, és nagyobb volt a diabeteses betegeknél.

Az aliszkiren mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az aliszkirenre vonatkozóan jelenleg nem állnak rendelkezésre hosszútávú hatásossági adatok.

Szív-elektrofiziológia

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

Amlodipin

A Rasilamlo amlodipin összetevője gátolja a kalcium ionok membránon keresztül történő bejutását a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen relaxáló hatás következménye, ami a perifériás vaszkuláris rezisztencia és a vérnyomás csökkenését eredményezi. Kísérleti adatok arra utalnak, hogy az amlodipin mind a dihidropiridin, mind a nem dihidropiridin receptorokhoz kötődik.

A szívizomsejtek és az erek simaizomsejtjeinek összehúzódása függ az extracelluláris kalcium ezen sejtekbe való, specifikus ioncsatornákon keresztül történő bejutásától.

Hipertóniás betegekben terápiás adagok alkalmazása után az amlodipin vazodilatációt okoz, melynek eredményeként csökken a fekvő és az állva mért vérnyomás. Krónikus adagolás esetén a vérnyomás csökkenését nem kíséri a szívfrekvencia vagy a plazma katekolaminszintek számottevő változása.

A plazmakoncentráció és a gyógyszerhatás között mind fiatal, mind idős betegekben korreláció mutatható ki.

Egészséges vesefunkciójú hipertóniás betegekben az amlodipin terápiás adagjainak hatására csökkent a renális vaszkuláris rezisztencia, és nőtt a glomeruláris filtrációs ráta, valamint az effektív renális plazma-átáramlás, a filtrációs frakció változása, illetve proteinuria jelentkezése nélkül.

Más kalciumcsatorna-blokkolókhöz hasonlóan, amlodipinnel kezelt egészséges kamrafunkciójú betegeknél a szív működés hemodinamikai mérései nyugalomban és terhelésre (vagy pacemaker-ingerlésre) általában azt mutatták, hogy kismértékben nő a kardiális index, a dP/dt -re, a bal kamrai végdiasztolés nyomásra vagy térfogatra gyakorolt jelentős hatás nélkül. Hemodinamikai vizsgálatokban az egészséges állatoknak, illetve embereknek terápiás adagban adott amlodipin alkalmazásához nem társult negatív inotrop hatás, még akkor sem, ha emberekben béta-blokkolókkal egyidejűleg alkalmazták.

Egészséges állatokban és emberekben az amlodipin nem befolyásolja a sinus csomó működését, illetve az atrioventrikuláris átvezetést. Azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmazták amlodipint és béta-blokkolókat hipertóniás vagy anginás betegekben, nem észleltek az elektrokardiográfiás paraméterekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat.

Kimutatták, hogy az amlodipinnek a krónikus stabil anginában, vazospasztikus anginában és angiográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél kedvező klinikai hatása van.

Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mert azok növelhetik a jövőbeni kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

Alkalmazása hipertóniás betegeknél

Az Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT – a szívroham megelőzése érdekében végzett vérnyomás- és lipidszint-csökkentő kezelés) elnevezésű, randomizált, kettős-vak, morbiditási-mortalitási vizsgálatot azért végezték, hogy összehasonlítsák az újabb kezeléseket: enyhe, közepesen súlyos hipertóniában a tiazid-diuretikum, napi 12,5-25 mg klórtalidon mellé elsővonalbeli kezelésként adott, napi 2,5-10 mg amlodipint (kalciumcsatorna-blokkoló) vagy a napi 10-40 mg lizinopril (ACE-gátló).

Összesen 33 357, 55 éves vagy idősebb hipertóniás beteget randomizáltak és követték átlagosan 4,9 évig. A betegeknek legalább még egy, koszorúér-betegséghez vezető kockázati tényezőjük volt, köztük: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (>6 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt) vagy egyéb, igazolt atheroscleroticus eredetű kardiovaszkuláris betegség (összesen 51,5%), 2-es típusú diabétesz (36,1%), nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterinszint <35 mg/dl vagy <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammal vagy echocardiographiával diagnosztizált balkamra hipertrófia (20,9%), aktuális dohányzás (21,9%).

Az elsődleges kompozit végpontot a végzetes koszorúér-betegség vagy a nem végzetes myocardialis infarctus alkotta. Az elsődleges végpontban nem mutatkozott lényeges különbség az amlodipin-alapú és a klórtalidon-alapú terápiák között: kockázati arány (RR): 0,98; 95%-os CI: (0,90-1,07); p=0,65. A másodlagos végpontok között, a szívelégtelenség előfordulási gyakorisága (egy kompozit kombinált kardiovaszkuláris végpont összetevője) szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban, mint a klórtalidon-csoportban (10,2%, vs 7,7%; RR: 1,38; 95%-os CI: [1,25-1,52]; p<0,001). Ugyanakkor az összmortalitásban nem volt szignifikáns különbség az amlodipin-alapú kezelés és a klórtalidon-alapú kezelés között: RR: 0,96; 95%-os CI: [0,89-1,02] p=0,20.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Rasilamlo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől esszenciális hipertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Aliszkiren

Felszívódás

Szájon át történő bevitelt követően az aliszkiren plazma csúcskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a C_{max} -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Dinamikus egyensúlyi állapotban az alacsony zsírtartalmú ételek a C_{max} -ot 76%-kal és az AUC_{0-tau} -t 67%-kal csökkentik a hipertóniás betegeknél. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

Transzporterek

A preklinikai vizsgálatokban azt találták, hogy az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) volt az aliszkiren intestinalis felszívódásában és biliaris excretiójában érintett fő efflux-rendszer.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

Biotranszformáció és elimináció

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (78%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

Linearitás

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a C_{max} ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

Gyermekek

Harminckilenc, 6-17 éves, hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatában – melyben az aliszkirent granulátum formájában (3,125 mg/tabletta), naponta 2 mg/ttkg vagy 6 mg/ttkg adagban adták – a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttekéhez. A vizsgálat eredményei nem utaltak arra, hogy a kor, a testtömeg vagy a nem bármilyen jelentős hatással lenne az aliszkiren szisztémás expozíciójára (lásd 4.2 pont).

Egy humán szöveteken végzett *in vitro* MDR1 vizsgálat az MDR1 (P-gp-) transzporter-érés életkor- és szövet-függő törvényszerűségekre utal. Az mRNS-expresszió szintjének nagy (legfeljebb 600-szoros), egyének közötti variabilitását figyelték meg. A hepaticus MDR1 mRNS-expresszió statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a magzatokból, újszülöttekből és a legfeljebb 23 hónapos csecsemőkből származó mintákban.

Az az életkor, amikor a transzporter-rendszer éretté válik, nem határozható meg. Az éretlen MDR1 (P-gp) rendszerrel rendelkező gyermekeknél fennáll a túlzott aliszkiren-expozíció lehetősége (lásd fent a „Transzporterek” és a 4.2, 4.4 és 5.3 pontot).

Amlodipin

Felszívódás

Az amlodipin (önmagában) terápiás adagjainak szájon át történő alkalmazása után az amlodipin csúcskoncentrációja a plazmában 6-12 órán belül alakul ki. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke 64-80% közé esik. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

Eloszlás

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. Az amlodipinnel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a keringő gyógyszer körülbelül 97,5%-ban kötődik plazmafehérjékhez hipertóniás betegekben.

Biotranszformáció és elimináció

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90%) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká, a kiindulási vegyület 10%-a és a metabolitok 60%-a választódik ki a vizeletben.

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 30-50 óra. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos adagolás után alakulnak ki.

Linearitás

Az amlodipin 5 mg és 10 mg közötti terápiás dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat.

Aliszkiren/amlodipin

A Rasilamlo per os alkalmazását követően a plazma csúskoncentráció eléréséhez szükséges medián időtartam az aliszkiren esetén 3 óra, az amlodipin esetén pedig 8 óra. A Rasilamlo felszívódásának sebessége és mértéke éhomyra hasonló, mint a különálló monoterápiákként adott aliszkirené és amlodipiné. A Rasilamlo-val könnyű étkezést követően nem végeztek bioekvivalencia vizsgálatot.

Egy standard, nagy zsírtartalmú étellel és 300 mg/10 mg fix kombinációjú tablettával végzett, az étel hatását értékelő vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az étel hasonló mértékben csökkentette a fix kombinációjú tablettában lévő aliszkiren felszívódásának a sebességét és annak mértékét, mint az aliszkirennel végzett monoterápia esetén. A monoterápiában adott formulához hasonlóan, a tápláléknak nincs hatása a fix kombinációjú tablettában lévő amlodipin farmakokinetikájára.

Speciális betegcsoportok

Aliszkiren

Az aliszkiren nemtől, életkortól, testtömeg indextől és etnikai hovatartozástól függetlenül hatékony, naponta egyszer alkalmazandó vérnyomáscsökkentő, felnőtt betegek számára.

Az AUC-értéke 50%-kal magasabb idősekben (>65 év), mint fiatal egyénekben. A nem, testsúly és etnikai hovatartozás nem befolyásolja klinikailag releváns módon az aliszkiren farmakokinetikáját.

Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegekben. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív C_{max} - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú betegek esetében nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az aliszkiren nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <30 ml/perc/1,73 m²).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a C_{max} 1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknél. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknél az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknél a betegeknél a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknél (lásd 4.4 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszkiren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját.

Amlodipin

A plazma csúskoncentráció eléréséig szükséges idő az amlodipin esetén idős és fiatalabb alanyoknál hasonló. Az amlodipin-clearance csökkenő tendenciát mutat, ami idős betegeknél az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedését eredményezi. Az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedése a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az ebben a vizsgálatban résztvevő korcsoport esetén a vártak megfelelő volt (lásd 4.4 pont).

74 hipertóniás, naponta egyszeri vagy kétszeri, 1,25 mg és 20 mg közötti amlodopint kapó, 1-17 éves (34 beteg 6-12 éves, 28 beteg 13-17 éves) gyermekeken végeztek populációs farmakokinetikai vizsgálatot. A 6-12 éves gyermekekben és a 13-17 éves serdülőkben a jellemző orális clearance (CL/F) 22,5 l/óra, illetve 27,4 l/óra volt a fiúkban, és 16,4 l/óra, illetve 21,3 l/óra volt a lányokban. Nagyfokú egyének közötti különbség volt megfigyelhető. A 6 évesnél fiatalabb gyermekektől kapott információ korlátozott.

Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja számottevő mértékben a vesefunkció beszűkülése.

Az amlodipin beszűkült májfunkciójú betegnél történő alkalmazásáról nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre. A májelégtelenségben szenvedő betegekben az amlodipin csökkent clearance-e az AUC megközelítőleg 40-60%-os növekedését eredményezi. Ezért a beszűkült májfunkciójú betegeknek elővigyázatosság szükséges.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Aliszkiren

A karcinogén potenciált egy 2 éves patkánykísérletben és egy, transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban tanulmányozták. Karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenómát és egy cökum-adenokarcinómát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Bár az aliszkiren ismert, irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált. A vizsgálatok bakteriális és emlős sejtvonalakon végzett *in vitro*, valamint patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatokból álltak.

Az aliszkirennel végzett reprodukív toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetalis toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

A biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

Fiatal állatokon végzett kísérletek

Egy 4 hétig tartó, ismételt dózistoxicitási vizsgálatot végeztek aliszkirennel fiatal patkányokon az ellés után 8 nappal, 30, 100 és 300 mg/kg/napi adagolással. Napi 100 mg/kg-os és 300 mg/kg-os dózisok mellett (egy 60 kg-os felnőtt beteget feltételezve, mg/m² alapon ez a maximális javasolt humán dózis sorrendben 2,3-szerese és 6,8-szerese) magas akut mortalitást (órákon belül) és súlyos morbiditást figyeltek meg, halálokot nem állapítottak meg, és panaszok és prodromális tünetek nélkül alakult ki. A napi 100 mg/kg-os letális dózis és a napi 30 mg/kg-os, mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL) aránya nem várt módon alacsony.

Egy másik, 8 hétig tartó, ismételt dózistoxicitási vizsgálatot végeztek aliszkirennel fiatal patkányokon az ellés után 14 nappal, 30, 100 és 300 mg/kg/napi adagolással. Napi 300 mg/kg-os dózis mellett (egy 60 kg-os felnőtt beteget feltételezve, mg/m² alapon ez a maximális javasolt humán dózis 8,5-szerese) késleltetett mortalitást figyeltek meg, és halálokot nem állapítottak meg.

A túlélő fiatal patkányoknál a viselkedésre vagy a reprodukív teljesítményre gyakorolt hatásokat nem figyeltek meg.

A 8 napos korú patkányoknál az aliszkiren plazma-expozíciója (AUC) napi 100 mg/kg-os dózis mellett majdnem 4-szer magasabb volt, mint a 14 napos patkányoknál. A 14 napos patkányoknál az aliszkiren plazma-expozíciója 85-szörös és 387-szeres tartományba eső módon volt magasabb, mint a 64 napos felnőtt patkányoknál.

Egy egyszeri dózisú vizsgálatot végeztek az ellés után 14, 21, 24, 28, 31 vagy 36 napos patkányokkal. Sem mortalitást, sem jelentős toxicitást nem észleltek. A plazma-expozíció megközelítőleg 100-szor magasabb volt a 14 napos patkányoknál, és 3-szor magasabb volt a 21 napos patkányoknál, mint a felnőtt patkányoknál.

Egy mechanisztikus vizsgálatot végeztek patkányoknál az életkor, az aliszkiren-expozíció és az MDR1- és OATP2-expresszió érése közötti összefüggés vizsgálatára. Az eredmények azt mutatták, hogy az aliszkiren-expozícióban bekövetkező fejlődési változások összefüggést mutattak a jejunumban, a májban, a vesékben és az agyban a transzporter-érés ontogenezisével.

Az aliszkiren farmakokinetikai tulajdonságait 8 – 28 napos patkányoknál, 3 mg/kg dózisban, intravénásan adott aliszkiren után értékelték. Az aliszkiren-clearance életkorfüggő módon növekedett. A clearance a 8 – 14 napos patkányoknál hasonló volt, de ezekben az életkorokban a clearance megközelítőleg csak 23%-a volt a 21 napos patkányoknál észlelt clearance-nek, és 16%-a volt a 28 napos patkányoknál észlelt clearance-nek.

Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a túlzott aliszkiren-expozíciót (>400-szor magasabb a 8 napos patkányoknál, mint a felnőtt patkányoknál), a magas akut toxicitást a fiatal patkányoknál az éretlen MDR1 okozza, ami arra utal, hogy az éretlen MDR1-gyel bíró gyermekgyógyászati betegeknél fennáll az aliszkiren fokozott expozíciójának lehetősége (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Amlodipin

Az amlodipinre vonatkozó biztonságossági adatok klinikailag és nem klinikailag egyaránt kellően megalapozottak.

Reprodukciós toxicitás

Patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgálatok az ellés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdas időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva mg/testsúly kg-ra vonatkoztatva.

Fertilitás károsodása

Legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisú (ami a mg/m² alapon számolt, maximálisan 10 mg javasolt humán dózis 8-szorosa*) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át párzás előtt) nem volt termékenységre gyakorolt hatás. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgálatban, amiben hím patkányokat kezelték 30 napon keresztül, mg/kg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát adagokkal, csökkent a plazma folliculus stimuláló hormon és tesztoszteron szintje, valamint a spermium denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

Karcinogenitás, mutagenitás

Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számított koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást. A legmagasabb adag (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese* a mg/m² alapon javasolt 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható adagot, patkányoknál azonban nem.

Mutagenitási vizsgálatok gyógyszerrel kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszómaszinten nem mutattak.

*50 kg-os testtömeget véve alapul.

Rasilamlo

A preklinikai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy az aliszkiren és amlodipin kombinációt a patkányok jól tolerálták. A patkányokkal végzett 2 és 13 hetes per os toxicitási vizsgálatok eredményei megegyeztek azoknak az aliszkirennel és amlodipinnel végzett vizsgálatoknak az eredményeivel, amelyekben mindkét hatóanyagot önmagában adták. Nem észleltek olyan új toxicitást vagy a toxicitás súlyosságának fokozódását, ami valamelyik összetevővel összefüggött volna.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz

Kroszpovidon

Povidon

Magnézium-sztearát

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Bevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol

Talkum

Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

PVC/PCTFE – Alu buboréksomagolás:

18 hónap

PA/Alu/PVC – Alu buboréksomagolás:

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/poliklórtrifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56, 98 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 280 tablettát tartalmaz (20 darab 14 tablettás csomagolás)

PVC/poliklórtrifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 30, 90 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolás (adagonként perforált buboréksomagolás) 56×1 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolásokból (adagonként perforált buboréksomagolás) álló

gyűjtőcsomagolás 98×1 tablettát tartalmaz (2 darab 49×1 tablettás csomagolás)

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás) és 280 tablettát tartalmaz (20 darab 14 tablettás csomagolás)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/015-028

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. április 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 5 mg amlodipin (bezilát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sötétsárga, konvex, ovális tablettá, metszett éllel, az egyik oldalán „T11”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rasilamlo az esszenciális hipertónia kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása az önmagában alkalmazott aliszkirennel vagy amlodipinnel nem állítható be megfelelően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Rasilamlo javasolt adagja naponta egy tablettá.

A vérnyomáscsökkentő hatás 1 héten belül manifesztálódik, és a hatás a 4. hét körül közel maximális. Ha a vérnyomást 4-6 hetes kezelés után sem sikerül beállítani, akkor az adag maximum 300 mg aliszkiren/10 mg amlodipin-re emelhető. A dózist egyénileg kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

A Rasilamlo-t lehet más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt adni, kivéve az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal vagy az angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) kombinációban történő alkalmazást a diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása az aliszkiren vagy az amlodipin monoterápiával nincs megfelelően beállítva

A Rasilamlo 300 mg/5 mg az olyan betegeknél adható, akiknek a vérnyomása az önmagában adott 300 mg aliszkirennel vagy a Rasilamlo 150 mg/5 mg-mal nem állítható be megfelelően.

Azt a beteget, akinél csak valamelyik összetevővel kapcsolatban észlelhetők dóziskorlátozó mellékhatások, a hasonló vérnyomáscsökkenés elérése érdekében át lehet állítani az abból az összetevőből kisebb dózist tartalmazó Rasilamlo-ra.

A fix kombinációra történő váltás előtt javasolt lehet a két összetevő mindegyikével elvégzett dózistitralás. Ha az klinikailag indokolt, akkor a fent említett adagolással összhangban a monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen átváltás mérlegelhető.

Speciális populációk

Beszűkült vesefunkció

Az enyhe és közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegek esetében nincs szükség a kezdőadag módosítására (GFR sorrendben 89-60 ml/perc/1,73 m² és 59-30 ml/perc/1,73 m², lásd 4.4 és 5.2 pont). A Rasilamlo nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <30 ml/perc/1,73 m²).

Beszűkült májfunkció

Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél az amlodipin adagolásának javaslatát nem állapították meg. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin farmakokinetikáját nem vizsgálták. Ezért a Rasilamlo beszűkült májfunkciójú betegeknél történő adásakor elővigyázatosság szükséges.

Idősek (65 év felettek)

A Rasilamlo-val korlátozott a tapasztalat, különösen a 75 éves és idősebb betegeknél. Ezért ezeknél a betegeknél különös elővigyázatosság szükséges. Idős betegek esetében az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

Gyermekek

A Rasilamlo biztonságosságát és hatásosságát és 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az aliszkiren potenciális, fokozott expozíciója miatti biztonságossági aggályok miatt a Rasilamlo gyermekeknél a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig ellenjavallt, és nem alkalmazható 2 éves kortól már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél (lásd 4.3, 4.4, 5.2 és 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben, egy kevés vízzel kell lenyelni. A Rasilamlo-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Gyümölcslével és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal (beleértve a gyógynövény teákat is) való egyidejű bevitelét kerülni kell (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más dihidropiridin-származékokkal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itraconazollal, valamint egyéb erős P-gp inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- A Rasilamlo egyidejű alkalmazása ACE-gátlóval vagy ARB-vel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).
- Súlyos hipotónia.
- Sokk (beleértve a kardiogén sokkot is).
- A balkamra kiáramlási pálya obstrukciója (pl. magas fokú aorta sztenózis).
- Hemodinamikailag instabil szívelégtelenség akut szívroham után.
- Gyermekek a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig (lásd 4.2 és 5.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Rasilamlo-kezelést le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Csakúgy, mint minden vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetén, az ischaemiás szívbetegségben vagy az ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél a vérnyomás túlzott mértékű esése myocardialis infarktust vagy stroke-ot eredményezhet.

Hypertóniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádjá (RAAS)

A hipotónia, syncope, stroke, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) előfordulását jelentették az ezekre hajlamos egyéneknél, különösen, ha az erre a rendszerre ható gyógyszereket kombinálták (lásd 5.1 pont). A RAAS aliszkiren és ACE-gátló vagy ARB kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt. Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

Szívelégtelenség

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, mivel ezek fokozhatják a jövőbeli kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincsenek az aliszkirenre vonatkozó kardiovaszkuláris mortalitási és morbiditási adatok (lásd 5.1 pont).

Az aliszkirent a furoszemiddel vagy a toraszemiddel kezelt, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Tünetekkel kísért hipotónia kockázata

A Rasilamlo-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő az alábbi esetekben:

- a kifejezett volumenhiánnyal bíró betegeknél vagy a sóhiánnyal bíró betegeknél (pl. akik nagy dózisban kapnak diuretikumot) vagy
- az aliszkiren kombinált alkalmazásakor a RAAS-ra ható egyéb szerekkel.

A volumen- vagy sóhiányt a Rasilamlo alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni. A nem szövödményes hipertóniás, Rasilamlo-val kezelt betegeknél a rövid ideig tartó, kontrollós vizsgálatokban a hipotónia előfordulási gyakorisága alacsony volt (0,2%).

Beszűkült vesefunkció

Klinikai vizsgálatokban az aliszkiren hatását nem tanulmányozták súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú hipertóniás betegeknél (szérumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vagy $1,70 \text{ mg/dl}$ nők esetében és $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vagy $2,00 \text{ mg/dl}$ férfiak esetében és/vagy a GFR számított értéke $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$), illetve olyan betegeknél, akik kórelőzményében dialízis, nefrózis szindróma vagy renovaszkuláris hipertónia szerepelt. A Rasilamlo a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) nem javasolt.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha a Rasilamlo-t veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség, diabetes mellitus vagy vesebetegség esetén adják. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknél akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt.

Beszűkült májfunkció

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin felezési ideje meghosszabbodik és az AUC-értékek magasabbak. Adagolási javaslatot nem állapítottak meg. Elővigyázatosság szükséges, ha a Rasilamlo-t beszűkült májfunkciójú betegeknek adják (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél.

A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok a Rasilamlo alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

Anaphylaxiás reakciók és angioödéma

Az aliszkiren-kezelés alatt a forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően angioödémáról vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg (lásd 4.8 pont).

A túlérzékenységre hajlamos betegeknél fokozott elővigyázatosság szükséges.

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha anaphylaxiás reakció vagy angioödéma alakul ki, akkor a Rasilamlo adását azonnal fel kell függeszteni, megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. A betegeknél meg kell mondani, hogy jelentenek az orvosuknak minden, allergiás reakcióra utaló tünetet, különösen a nehézlégzést vagy nehezített nyelést, az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv feldagadását. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

Gyermekek

Az aliszkiren egy *P-glikoprotein* (P-gp) szubsztrát, és az éretlen P-gp gyógyszer-transzporter rendszerrel rendelkező gyermekeknél fennáll az aliszkiren fokozott expozíciójának lehetősége. Az az életkor, amikor a transzporter-rendszer éretté válik, nem határozható meg (lásd 5.2 és 5.3 pont). Ezért a Rasilamlo gyermekeknél a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig ellenjavallt, és nem alkalmazható 2 éves kort már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre az aliszkirenről egy 39, 6 éves kor feletti, de 18 évesnél fiatalabb hipertóniás gyermekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatból (lásd 4.8 és 5.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Rasilamlo kölcsönhatásaira vonatkozó információk

A Rasilamlo és más gyógyszerek között interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Ezért ebben a részben olyan, más gyógyszerekkel való kölcsönhatásokra vonatkozó információk kerülnek ismertetésre, amelyek az egyes hatóanyagok esetén már ismertek.

Az aliszkiren és az amlodipin egyidejű alkalmazása egészséges önkénteseknél egyik összetevő dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai expozíciójában (AUC) és maximális koncentrációjában (C_{max}) sem okoz jelentős változásokat.

Az aliszkiren kölcsönhatásaira vonatkozó információk

Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

- *Erős P-gp inhibitorok*

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren C_{max} -át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét körülbelül 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itakonazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, C_{max} -át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Nem javasolt (lásd 4.2 pont)

- *Gyümölcslel és növényi kivonatokat tartalmazó italok*

A gyümölcslevek aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és C_{max} -értékének csökkenését eredményezte. A grépfrütlé 150 mg aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. A narancs- vagy az almálé 150 mg aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 62%-os, illetve 63%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a gyümölcslevek összetevői gátolják a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Rasilamlo bevételével egyidőben nem szabad gyümölcslevet fogyasztani. A növényi kivonatokat tartalmazó italoknak (beleértve a gyógynövény teákat is) az aliszkiren felszívódására gyakorolt hatását nem vizsgálták. A gyümölcsökben, zöldségekben és sok egyéb növényi készítményben azonban széles körben megtalálhatók az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét potenciálisan gátló vegyületek. Ezért a Rasilamlo bevételével egyidőben nem szabad növényi kivonatokat tartalmazó italokat fogyasztani.

A RAAS aliszkirennel, ARB-kkal vagy ACE-gátlókkal történő kettős blokádja

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a RAAS-nak ACE-gátlók, ARB-k vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, stroke-ot, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

- P-gp interakciók

Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a fő efflux-rendszer, ami az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában közreműködik, az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) (lásd 5.2 pont). Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár az aliszkiren esetében ezt nem vizsgálták, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is szabályozza, és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölcsonhatások lehetővé tehetik a transzporter gátlása mértékének a függvénye.

- Közepes erősségű P-gp inhibitorok

A ketokonazol (200 mg) vagy a verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisének kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

- A szérum káliumszintre ható gyógyszerek

A RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérum káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérum káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérum káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

- Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok)

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget is, ami rendszerint reverzibilis. Ezért az aliszkiren és egy NSAID kombinációja elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

- Furoszemid és toraszemid

Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű *per os* alkalmazásának nem volt hatása az aliszkiren farmakokinetikájára, de a furoszemid-expozíciót 20-30%-kal csökkentette (az aliszkirennel az intramuscularisan vagy intravénásan alkalmazott furoszemidre gyakorolt hatását nem vizsgálták). A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél egyidejűleg adott furoszemid (60 mg/nap) és aliszkiren (300 mg/nap) többszöri adagját követően az első 4 óra során a vizelettel történő nátrium kiválasztás 31%-kal, a vizelet térfogat 24%-kal csökkent az önmagában adott furoszemidhez képest. A furoszemiddel és 300 mg aliszkirennel egyidejűleg kezelt betegek átlag testtömege (84,6 kg) nagyobb volt, mint a csak furoszemiddel kezelt betegek testtömege (83,4 kg). Napi 150 mg aliszkiren mellett kisebb változásokat észleltek a furoszemid farmakokinetikájában és hatásosságában.

A rendelkezésre álló klinikai adatok nem jelzik, hogy az aliszkirennel történt egyidejű alkalmazást követően magasabb toraszemid dózisokat alkalmaztak. Ismert, hogy a toraszemid renális excretióját a szerves anion transzporterek (OAT-k) mediálják. Az aliszkiren minimális mértékben választódik ki a renális útvonalon keresztül, és a szájon át történő alkalmazást követően az aliszkiren dózisnak csak a 0,6%-a nyerhető vissza a vizeletből (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor mivel az aliszkirenről kimutatták, hogy a szerves anion transzporter polipeptid 1A2 (OATP1A2) szubsztrátja (lásd a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorokkal való kölcsönhatást), fennáll annak a lehetősége, hogy az aliszkiren a felszívódási folyamatra gyakorolt kölcsönhatással csökkenti a toraszemid plazma-expozíciót.

Ezért az aliszkirennel és *per os* furoszemiddel vagy toraszemiddel egyaránt kezelt betegeknél a furoszemid, a toraszemid vagy az aliszkiren-kezelés elkezdésekor vagy módosításakor az extracelluláris folyadék térfogatváltozásainak és a volumen-túlterheléssel járó állapotok lehetséges kialakulásának elkerülése érdekében a furoszemid vagy a toraszemid hatásainak monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

- *Warfarin*

Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

- *Kölcsönhatások ételekkel*

Az (alacsony vagy magas zsírtartalmú) ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását (lásd 4.2 pont). A rendelkezésre álló klinikai adatok nem utalnak a különböző típusú ételek és/vagy italok additív hatására, azonban az aliszkiren biohasznosulásának ezen additív hatás miatt bekövetkező csökkenésének lehetőségét nem vizsgálták, ezért ezt nem lehet kizárni. Kerülni kell az aliszkiren egyidejű bevételét gyümölcslével és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal, beleértve a gyógynövény teákat is.

Nincsenek kölcsönhatások

- Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban többek között az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izosorbid-5-mononitrát és hidroklorotiazid. Kölcsönhatást nem mutattak ki.

- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) az aliszkiren C_{max} - vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott aliszkiren dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC- és C_{max} -értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott aliszkiren nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani az aliszkiren vagy ezen gyógyszerek adagolását.

- Az aliszkiren valamelyest csökkentheti a digoxin és a verapamil biohasznosulását.

- *CYP450 interakciók*

Az aliszkiren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkirent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölcsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiren-expozíció várható (a P-gp-re vonatkozó egyéb hivatkozásokat lásd a 4.5 pontban).

- *P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok*
Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je és C_{max} -a 50%-kal megemelkedett. Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza az aliszkiren biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását.

- *Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok*
A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a gyümölcslevekkel kialakuló kölcsönhatást).

Az amlodipin kölcsönhatásaira vonatkozó információk

Más gyógyszerek amlodipinre gyakorolt hatása

Egyidejű alkalmazás esetén óvatosság szükséges

- *CYP3A4-gátlók*

Az amlodipin erős vagy közepesen erős CYP3A4 gátlókkal (proteáz inhibitorok, antifungális azolok, makrolidok mint az eritromicin vagy klaritromicin, verapamil vagy diltiazem) történő egyidejű alkalmazása jelentősen megemelheti az amlodipin expozíciót. Ezen farmakokinetikai változásoknak idősek esetében van nagyobb klinikai jelentősége. Ezért klinikai ellenőrzésre és a dózis beállítására lehet szükség.

- *CYP3A4-induktorok*

A CYP3A4-induktorok amlodipinre kifejtett hatására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazása alacsonyabb amlodipin plazmakoncentrációt eredményezhet. Az amlodipint óatosan kell a CYP3A4-induktorokkal együtt alkalmazni.

- *Grépfrütlé*

Az amlodipin grépfrüttel vagy grépfrütlével történő alkalmazása nem javasolt, mivel bizonyos betegeknél fokozódhat a biohasznosulás, ami a vérnyomáscsökkentő hatások növekedését eredményezi.

- *Dantrolén (infúzió)*

Állatoknál hyperkalaemiával társult, letális kamrafibrillációt és keringés összeomlást figyeltek meg verapamil és dantrolén intravénás adagolása után. A hyperkalaemia kockázata miatt a malignus hyperthermiára hajlamos betegeknél, és a malignus hyperthermia kezelése alatt a kalciumcsatorna-blokkolók, mint az amlodipin, alkalmazását kerülni kell.

Az amlodipin más gyógyszerekre gyakorolt hatása

- Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásai összeadódnak más antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásaival.

- A szimvasztatin önmagában történő adásához képest a 10 mg amlodipin többszöri dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77%-os növekedését eredményezte. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát javasolt napi 20 mg-ra korlátozni.

Nincsenek kölcsönhatások

- A klinikai interakciós vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az atorvasztatin, a digoxin, a warfarin vagy a ciklosporin farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Rasilamlo-t rendelő orvosoknak a fogamzóképes nőkkel meg kell beszélniük a terhesség alatti potenciális kockázatokat. Tervezett terhesség előtt egy megfelelő alternatív kezelésre kell váltani, mivel a Rasilamlo nem alkalmazható az olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a RAAS-ra ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálalossal járt. Mint minden, közvetlenül a RAAS-ra ható gyógyszert, az aliszkirent sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont).

Az amlodipin biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak toxicitást, kivéve a javasolt maximális humán dózis 50-szeresénél magasabb adagok mellett az ellés időpontjának késését és az ellés időtartamának megnyúlását (lásd 5.3 pont). Terhesség alatti alkalmazása csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az anya és a magzat számára maga a betegség nagyobb kockázatot jelent.

A Rasilamlo-t a terhesség első három hónapja alatt nem szabad alkalmazni. A Rasilamlo a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ha a kezelés alatt terhességet mutatnak ki, akkor a Rasilamlo adását amilyen hamar csak lehet, be kell fejezni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren és/vagy az amlodipin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Mivel az aliszkiren és az amlodipin humán vagy állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ/korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért szoptató nőknél a Rasilamlo alkalmazása nem javasolt.

A Rasilamlo alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A Rasilamlo alkalmazásával kapcsolatban nincsenek a fertilitásra vonatkozó klinikai adatok.

Kalciumcsatorna-blokkolókkal kezelt néhány beteg esetében a spermatozoa feji végének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg. Az amlodipinnek a termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról nincs elegendő klinikai adat. Egy patkánykísérletekben a hímek termékenységére gyakorolt mellékhatást tapasztaltak (lásd 5.3 pont). Patkányok fertilitására maximum 250 mg/kg/nap aliszkiren dózissal nem volt hatással (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy a Rasilamlo-kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy álmoság.

Az amlodipin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az amlodipint szedő betegek szédüléstől, fejfájástól, fáradtságtól vagy hányingertől szenvednek, a reakciókészségük romolhat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rasilamlo alább bemutatott biztonságossági profilja a Rasilamlo-val végzett klinikai vizsgálatokon, valamint az egyes összetevők, az aliszkiren és az amlodipin ismert biztonságossági profilján alapul. A Rasilamlo-val kapcsolatos biztonságossági információk a 75 éves és idősebb betegek esetén korlátozottak.

A Rasilamlo okozta leggyakoribb mellékhatások a hipotónia és a perifériás ödéma. A Rasilamlo egyes összetevőinek (aliszkiren és amlodipin) valamelyikével korábban jelentett és a táblázatos felsorolásában szereplő mellékhatások a Rasilamlo mellett is előfordulhatnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

A mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első, és az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A Rasilamlo mellett vagy az egyik vagy mindkét összetevőjével végzett monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások az alábbi táblázatban szerepelnek. Azok a mellékhatások, melyeket a fix dózisu kombináció egynél több komponensénél is megfigyeltek, a legnagyobb gyakoriság szerint vannak feltüntetve az alábbi táblázatban.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Leukopenia ^{am} , thrombocytopenia ^{am}
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	Anaphylaxiás reakciók ^a , túlérzékenységi reakciók ^a
Nagyon ritka	Allergiás reakciók ^{am}
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Hyperglykaemia ^{am}
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori	Insomnia ^{am} , hangulatváltozások (beleértve a szorongást is) ^{am} , depresszió ^{am}
Ritka	Zavartság ^{am}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Somnolencia ^{am} , fejfájás (különösen a kezelés kezdetén) ^{am}
Nem gyakori	Tremor ^{am} , dysgeusia ^{am} , ájulás ^{am} , hypaesthesia ^{am} , paraesthesia ^{am}
Nagyon ritka	Hypertonia ^{am} , perifériás neuropathia ^{am}
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	Látászavar (beleértve a diplopiát is) ^{am}

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Tinnitus ^{am}
Nem ismert	Vertigo ^a
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Szédülés ^{a,am} , palpitációk ^{a,am} , perifériás ödéma ^{c,a,am*}
Nagyon ritka	Myocardialis infarctus ^{am} , arrhythmia (beleértve a bradycardiát, ventriculáris tachycardiát és a pitvarfibrillációt) ^{am}
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Kipirulás ^{am} , hypotonia ^{c,a,am}
Nagyon ritka	Vasculitis ^{am}
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Dyspnoe ^{a, am} , rhinitis ^{am} , köhögés ^{a,am}
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hasmenés ^a , hasi fájdalom ^{am} , hányinger ^{a,am}
Nem gyakori	Hányás ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , a széklethabitus változás (beleértve a hasmenést és a székrekedést is) ^{am} , szájszárazság ^{am}
Nagyon ritka	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , gingiva hyperplasia ^{am}
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon ritka	Hepatitis ^{a,am} , icterus ^{a,am} , emelkedett májenzimszintek (elsősorban cholestasisra utal) ^{am}
Nem ismert	Májbetegség ^{a,**} , májelégtelenség ^{a,***}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát ^a , a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) ^a , a szájnyalvóhártya reakciókat ^a , kiütés ^{a,am} , viszketés ^{a,am} , csalánkiütés ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , a bőrszín elvesztése ^{am} , hyperhidrosis ^{am} , exanthema ^{am}
Ritka	Angioödéma ^a , erythema ^a
Nagyon ritka	Erythema multiforme ^{am} , exfoliatív dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson szindróma ^{am} , Quincke-ödéma ^{am} , fotoszenzitivitás ^{am}
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Arthralgia ^{a,am} , bokaduzzanat ^{am}
Nem gyakori	Myalgia ^{am} , izomgörcsök ^{am} , hátfájás ^{am}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Heveny veseelégtelenség ^a , beszűkült veseműködés ^a , vizelési zavar ^{am} , nocturia ^{am} , gyakoribb vizeletürítés ^{am}
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Impotencia ^{am} , gynaecomastia ^{am}

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Fáradtság ^{am}
Nem gyakori	Mellkasi fájdalom ^{am} , gyengeség ^{am} , fájdalom ^{am} , rossz közérzet ^{am}
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Hyperkalaemia ^a
Nem gyakori	Májenzimszint emelkedés ^a , testtömeg-növekedés ^{am} , testtömeg-csökkenés ^{am}
Ritka	Hemoglobinszint csökkenés ^a , hematokrit-csökkenés ^a , a vér kreatininszintjének emelkedése ^a
Nem ismert	Hyponatraemia ^a

^c Rasilamlo mellett megfigyelt mellékhatások;

^a Aliszkiren monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások;

^{am} Amlodipin monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások;

* A perifériás ödéma az amlodipin ismert, dózisfüggő mellékhatása, és a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren-kezelés kapcsán is beszámoltak róla. A Rasilamlo kapcsán a klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett mellékhatás a perifériás ödéma volt, ami alacsonyabb vagy azonos gyakorisággal jelentkezett, mint a megfelelő amlodipin dózis esetén, de magasabb gyakorisággal, mint a megfelelő aliszkiren dózis esetén.

** Klinikai tünetekkel és jelentősebb májműködési zavar laboratóriumi bizonyítékaival járó májbetegség izolált esetei.

*** Ideeértve egy, a forgalomba hozatalt követően jelentett fulmináns májelégtelenség esetet, ahol nem zárható ki az aliszkirennel való ok-okozati összefüggés.

Az egyes összetevőkre vonatkozó kiegészítő információk

Az egyes összetevők valamelyikével korábban jelentett mellékhatások a Rasilamlo mellett még akkor is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok során nem észlelték azokat.

Aliszkiren

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása:

Túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxiás reakció és angioödéma fordultak elő az aliszkiren-kezelés során.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnesisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg.

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiás reakciókról is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hipertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az aliszkiren nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

Hemoglobin és hematokrit: Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a RAAS-ra ható egyéb gyógyszerek, így pl. az ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

Szérum kálium: Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt.

Gyermekek: A 39, 6-17 éves hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatából rendelkezésre álló korlátozott számú biztonságossági adat alapján a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekeknél várhatóan hasonló a hipertóniás felnőtt betegekéhez. Egyéb RAAS-blokkolókhöz hasonlóan, a fejfájás gyakori nemkívánatos esemény az aliszkirennel kezelt gyermekeknél.

Amlodipin

Extrapiramidális szindróma kivételes eseteit jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A Rasilamlo túlادagolásával nincs tapasztalat. Az aliszkiren és az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a Rasilamlo túlادagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan az aliszkiren túlادagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az amlodipinnel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a nagyfokú túlادagolás túlzott mértékű perifériás vazodilatációt és esetleg reflex tachycardiát okozhat. Az amlodipin kapcsán jelentős és valószínűleg tartós, akár a halálos kimenetelű sokkig fokozódó és azt is magában foglaló szisztémás hipotenzióról számoltak be.

Kezelés

Ha a Rasilamlo mellett tünetekkel kísért hipotónia alakul ki, akkor szupportív kezelést kell elkezdni.

Az amlodipin túladagolás miatt kialakuló, klinikailag jelentős hipotónia aktív kardiovaszkuláris támogatást igényel, beleértve a kardiális és respiratorikus működés gyakori monitorozását, a végtagok felpolcolását, valamint a keringő folyadékterefogat és az ürített vizelet mennyiségének figyelését.

Az érfal tónusának és a vérnyomásnak a helyreállítását egy vazokonstriktor segítheti, feltéve, ha alkalmazása nem ellenjavallt. Az intravénás kalcium-glükonát hasznos lehet a kalciumcsatorna-blokád okozta hatások visszafordítására.

Bizonyos esetekben érdemes lehet gyomormosást végezni. Egészséges önkénteseknél az aktív szénnek 10 mg amlodipin adása után legfeljebb 2 órán belül történő alkalmazása bizonyítottan csökkenti az amlodipin felszívódásának a sebességét.

Mivel az amlodipin fehérjekötődése magas, valószínűleg a dialízis nem segít.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance <2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotensin rendszerre ható készítmények, renin-inhibitorok, ATC kód: C09XA53

A Rasilamlo két olyan vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmaz, amelyek az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél kiegészítik egymás vérnyomásszabályozó hatását: az aliszkirent, ami a direkt renin-inhibitorok, valamint az amlodipint, ami a kalcium-antagonisták csoportjába tartozik.

Rasilamlo

Az aliszkirennel és amlodipinnel végzett kombinált kezelés alkalmazása ennek a két gyógyszernek a vérnyomást szabályozó különböző, de komplementer rendszerekre gyakorolt hatásából ered. A kalciumcsatorna-blokkolók úgy hatnak, hogy megakadályozzák a kalciumnak az érfalban lévő vaszkuláris simaizomsejtekbe történő beáramlását, meggátolva így a simaizomsejtek kontrakcióját és a vazokonstriktiót. A renin-inhibitorok gátolják a renin enzimaktivitását, ezáltal gátolják az angiotenzin-II, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fő effektor molekulájának a képződését. Az angiotenzin-II vazokonstriktiót, valamint nátrium és víz reabszorpciót okoz. Így az amlodipin közvetlenül gátolja a vazokonstriktiót és csökkenti a vaszkuláris rezisztenciát, míg az aliszkiren az angiotenzin-II termelés szabályozásával szintén gátolni tudja a vazokonstriktiót, de ezen felül a víz- és nátriumegyensúlyt a normotenzív állapotokhoz szükséges szintek irányába tolja el. Az aliszkirennel és az amlodipinnel erre a két centrális, vérnyomás-szabályozó tényezőre (vazokonstriktió és RAAS-mediálta hipertenzív hatások) gyakorolt kombinált hatása hatékonyabb vérnyomáscsökkentő hatást eredményez, mint ami a monoterápia esetén észlelhető.

A Rasilamlo-t számos aktív- és placebo-kontrollos vizsgálatban és hosszútávú vizsgálatokban vizsgálták, amelyekben összesen 5570, enyhe - közepesen súlyos hipertóniában szenvedő hipertóniás beteg vett részt (a diasztolés vérnyomás 90 Hgmm és 109 Hgmm közé esett).

Az olyan hipertóniás betegeknél, akiknek a vérnyomását az összetevőkkel végzett monoterápia nem állítja be, a Rasilamlo napi egyszeri alkalmazása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dóziszfüggő, klinikailag jelentős csökkenését biztosította.

Ha olyan betegeknek adják, akiknek a vérnyomását sem az aliszkiren, sem az amlodipin nem állította be megfelelően, a Rasilamlo egyhetes kezelés után nagyobb vérnyomáscsökkenést idéz elő, mint az összetevőkkel végzett monoterápiák, és négyhetes kezelés után közel maximális hatást ér el.

Egy, a 300 mg aliszkirennel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 820 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren/amlodipin 300 mg/10 mg kombináció 18,0/13,1 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő, ami statisztikailag szignifikánsan magasabb volt, mint a 300 mg-os aliszkiren monoterápia esetén észlelt. A 300 mg/5 mg-os kombináció is statisztikailag szignifikánsan nagyobb vérnyomáscsökkenést idézett elő, mint a 300 mg-os aliszkiren monoterápia. Egy 584 betegből álló alcsoportban a 300 mg aliszkirenhez viszonyítva az aliszkiren/amlodipin kombináció a 300/5 mg-os és a 300/10 mg-os hatáserősségek esetén sorrendben további 7,9/4,8 Hgmm-es és 11,7/7,7 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő (az alcsoportot olyan betegek alkotják, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

Egy, a 10 mg amlodipinnel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 847 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren/amlodipin 150 mg/10 mg és 300 mg/10 mg kombináció sorrendben 11,0/9,0 Hgmm-es és 14,4/11,0 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő, ami statisztikailag magasabb volt, mint a 10 mg-os amlodipin monoterápia esetén észlelt. Egy 549 betegből álló alcsoportban a 10 mg amlodipinhez viszonyítva az aliszkiren/amlodipin kombináció a 150/10 mg-os és a 300/10 mg-os hatáserősségek esetén sorrendben további 4,0/2,2 Hgmm-es és 7,6/4,7 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő (az alcsoportot olyan betegek alkotják, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

Egy, az 5 mg amlodipinnel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 545 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren 150 mg/amlodipin 5 mg kombináció nagyobb vérnyomáscsökkenést idézett elő, mint amit azoknál a betegeknél mértek, akik továbbra is az 5 mg amlodipint kapták.

Egy 8 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportú faktoriális vizsgálatban az 1688 randomizált, enyhe - közepesen súlyos magasvérnyomásban szenvedő betegnél a 150 mg/5 mg-tól 300 mg/10 mg-ig terjedő dózissokkal végzett Rasilamlo-kezelés dóziszfüggő, klinikailag jelentős, sorrendben 20,6/14,0 Hgmm és 23,9/16,5 Hgmm közé eső átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő, szemben a 300 mg aliszkiren esetén észlelt 15,4/10,2 Hgmm-rel, a 10 mg amlodipin esetén észlelt 21,0/13,8 Hgmm-rel és a placebo esetén észlelt 6,8/5,4 Hgmm-rel egy olyan betegpopulációban, amelyben az átlagos kiindulási vérnyomás 157,3/99,7 Hgmm volt. Ezek a placebohoz és az aliszkirenhez képest minden dózis esetén statisztikailag szignifikánsak voltak. A kombináció mellett a vérnyomáscsökkenés a teljes, 24 órás adagolási intervallum alatt fennmaradt. Egy 1069 betegből álló alcsoportban a Rasilamlo 20,6/13,6 Hgmm és 24,2/17,3 Hgmm közé eső átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő (olyan betegek alcsoportja, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

A Rasilamlo biztonságosságát legfeljebb 1 évig tartó vizsgálatokban értékelték.

A Rasilamlo-nak az ösztörtalitásra és a kardiovaszkuláris mortalitásra, valamint a kardiovaszkuláris morbiditásra és a célszerv-károsodásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A Rasilamlo-t a befejezett klinikai vizsgálatokban több mint 2800 betegnek adták, köztük 372 betegnek egy éven át vagy tovább. A maximum 300 mg/10 mg dózisban adott Rasilamlo-val végzett kezelés esetén a nemkívánatos események összesített incidenciája a monoterápiában adott összetevők esetén észlelhető volt. A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága nem mutatott semmilyen összefüggést a nemmel, az életkorral, a testtömeg-indexszel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. Nem volt olyan új mellékhatás, ami az ismerten az egyes monoterápiákhoz kapcsolódók mellett specifikusan a Rasilamlo esetén jelentkezett volna. Egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben 1688, enyhe vagy közepesen súlyos hipertóniában szenvedő beteg vett részt, a kezelés nemkívánatos klinikai esemény miatt történő abbahagyása a Rasilamlo-val kezelt betegek 1,7%-ánál, míg a placebót kapó betegek 1,5%-ánál fordult elő.

Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

Hipertónia

Hipertóniás betegekben az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dóziszfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az aliszkiren hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az aliszkiren monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg aliszkiren 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az aliszkirent a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az aliszkiren additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal együtt adva.

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid- (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, idős (≥ 65 éves) és nagyon idős (30% ≥ 75 éves) betegnél az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hipotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hipotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg aliszkiren monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hipotóniát szintén nem gyakran ($< 1\%$) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 820, iszkémiás balkamra diszfunkcióban szenvedő beteg bevonásával végzett, 36 hétig tartó vizsgálatban a háttérkezeléshez adott aliszkiren mellett a balkamra végszisztolés térfogatával mért ventricularis remodellingben nem mutattak ki változást a placebohoz képest.

A cardiovascularis halál, a szívelégtelenség miatt szükségessé váló hospitalizáció, az ismétlődő szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatti újraélesztés kombinált aránya hasonló volt az aliszkiren- és a placebo-csoportban. Az aliszkirent kapó betegeknél azonban szignifikánsan magasabb volt a hyperkalaemia, a hipotónia és a renalis diszfunkció aránya a placebo-csoportéhoz képest.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renalis kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy GFR < 60 ml/perc/1,73 m² által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renalis szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placeboval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorral vagy egy angiotenzin-receptor blokkolóval tartalmazó hagyományos kezelést egészítették ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. A végső vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárója 1,097 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95,4%-os konfidencia intervallum: 0,987, 1,218, 2-oldalas $p = 0,0787$). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték (38,2% versus 30,3%). Különösképpen emelkedett volt a veseműködési zavar (14,5% versus 12,4%), a hiperkalémia (39,1% versus 29,0%), a hipotóniával összefüggő események (19,9% versus 16,3%) és a megítélt stroke végpontok (3,4% versus 2,7%) előfordulási gyakorisága. A stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Egy kettős-vak, placebo-kontrollos, randomizált vizsgálatban a szokásos kezeléshez hozzáadott 150 mg aliszkirent (ha tolerálták, 300 mg-ra emelték) értékelték 1639, a heveny szívelégtelenség (NYHA III–IV. stádium) egy epizódja miatt hospitalizált, olyan csökkent ejekciós frakciójú betegnél, akik a vizsgálat megkezdésekor hemodinamikailag stabilak voltak. Az elsődleges végpont a cardiovascularis halálozás vagy a szívelégtelenség miatti, 6 hónapon belüli ismételt hospitalizáció volt. A másodlagos végpontokat 12 hónapon belül értékelték.

A vizsgálat nem mutatta az aliszkiren előnyös hatását, ha azt a heveny szívelégtelenség standard kezelésének kiegészítéseként adták, és a diabetes mellitusos betegeknél a cardiovascularis események fokozott kockázatát jelezte. A vizsgálati eredmények az aliszkiren nem szignifikáns hatását mutatták, 0,92-os relatív házárd mellett (95%-os konfidencia intervallum: 0,76-1,12; $p = 0,41$, aliszkiren vs. placebo). A teljes mortalitást illetően, a diabetes mellitus státusztól függően, 12 hónapon belül az aliszkiren eltérő terápiás hatásairól számoltak be. A diabetes mellitusos betegek alcsoportjában a relatív házárd 1,64 volt, a placebo javára (95%-os konfidencia intervallum: 1,15-2,33), míg a nem cukorbeteg alcsoportjában a relatív házárd 0,69 volt, az aliszkiren javára (95%-os konfidencia intervallum: 0,50-0,94). Az interakcióra vonatkozó p -érték = 0,0003. Az aliszkiren csoportban a hiperkalémia (20,9% versus 17,5%), a beszűkült veseműködés/veseelégtelenség (16,6% versus 12,1%) és a hipotónia (17,1% versus 12,6%) placebohoz viszonyított emelkedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg, és nagyobb volt a diabeteses betegeknél.

Az aliszkiren mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az aliszkirenre vonatkozóan jelenleg nem állnak rendelkezésre hosszútávú hatásossági adatok.

Szív-elektrofiziológia

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

Amlodipin

A Rasilamlo amlodipin összetevője gátolja a kalcium ionok membránon keresztül történő bejutását a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen relaxáló hatás következménye, ami a perifériás vaszkuláris rezisztencia és a vérnyomás csökkenését eredményezi. Kísérleti adatok arra utalnak, hogy az amlodipin mind a dihidropiridin, mind a nem dihidropiridin receptorokhoz kötődik.

A szívizomsejtek és az erek simaizomsejtjeinek összehúzódása függ az extracelluláris kalcium ezen sejtekbe való, specifikus ioncsatornákon keresztül történő bejutásától.

Hipertóniás betegekben terápiás adagok alkalmazása után az amlodipin vazodilatációt okoz, melynek eredményeként csökken a fekvő és az állva mért vérnyomás. Krónikus adagolás esetén a vérnyomás csökkenését nem kíséri a szívfrekvencia vagy a plazma katekolaminszintek számottevő változása.

A plazmakoncentráció és a gyógyszerhatás között mind fiatal, mind idős betegekben korreláció mutatható ki.

Egészséges vesefunkciójú hipertóniás betegekben az amlodipin terápiás adagjainak hatására csökkent a renális vaszkuláris rezisztencia, és nőtt a glomeruláris filtrációs ráta, valamint az effektív renális plazma-átáramlás, a filtrációs frakció változása, illetve proteinuria jelentkezése nélkül.

Más kalciumcsatorna-blokkolókhöz hasonlóan, amlodipinnel kezelt egészséges kamrafunkciójú betegeknél a szív működés hemodinamikai mérései nyugalomban és terhelésre (vagy pacemaker-ingerlésre) általában azt mutatták, hogy kismértékben nő a kardiális index, a dP/dt -re, a bal kamrai végdiasztolés nyomásra vagy térfogatra gyakorolt jelentős hatás nélkül. Hemodinamikai vizsgálatokban az egészséges állapotoknak, illetve embereknek terápiás adagban adott amlodipin alkalmazásához nem társult negatív inotrop hatás, még akkor sem, ha emberekben béta-blokkolókkal egyidejűleg alkalmazták.

Egészséges állatokban és emberekben az amlodipin nem befolyásolja a sinus csomó működését, illetve az atrioventrikuláris átvezetést. Azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmazták amlodipint és béta-blokkolókat hipertóniás vagy anginás betegekben, nem észleltek az elektrokardiográfiai paraméterekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat.

Kimutatták, hogy az amlodipinnek a krónikus stabil anginában, vazospasztikus anginában és angiográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél kedvező klinikai hatása van.

Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mert azok növelhetik a jövőbeni kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

Alkalmazása hipertóniás betegeknél

Az Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT – a szívroham megelőzése érdekében végzett vérnyomás- és lipidszint-csökkentő kezelés) elnevezésű, randomizált, kettős-vak, morbiditási-mortalitási vizsgálatot azért végezték, hogy összehasonlítsák az újabb kezeléseket: enyhe, közepesen súlyos hipertóniában a tiazid-diuretikum, napi 12,5-25 mg klórtalidon mellé elsővonalbeli kezelésként adott, napi 2,5-10 mg amlodipint (kalciumcsatorna-blokkoló) vagy a napi 10-40 mg lizinopril (ACE-gátló).

Összesen 33 357, 55 éves vagy idősebb hipertóniás beteget randomizáltak és követték átlagosan 4,9 évig. A betegeknek legalább még egy, koszorúér-betegséghez vezető kockázati tényezőjük volt, köztük: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (>6 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt) vagy egyéb, igazolt atheroscleroticus eredetű kardiovaszkuláris betegség (összesen 51,5%), 2-es típusú diabétesz (36,1%), nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterinszint <35 mg/dl vagy <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammal vagy echocardiographiával diagnosztizált balkamra hipertrófia (20,9%), aktuális dohányzás (21,9%).

Az elsődleges kompozit végpontot a végzetes koszorúér-betegség vagy a nem végzetes myocardialis infarctus alkotta. Az elsődleges végpontban nem mutatkozott lényeges különbség az amlodipin-alapú és a klórtalidon-alapú terápiák között: kockázati arány (RR): 0,98; 95%-os CI: (0,90-1,07); p=0,65. A másodlagos végpontok között, a szívelégtelenség előfordulási gyakorisága (egy kompozit kombinált kardiovaszkuláris végpont összetevője) szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban, mint a klórtalidon-csoportban (10,2%, vs 7,7%; RR: 1,38; 95%-os CI: [1,25-1,52]; p<0,001). Ugyanakkor az ösztörtalításban nem volt szignifikáns különbség az amlodipin-alapú kezelés és a klórtalidon-alapú kezelés között: RR: 0,96; 95%-os CI: [0,89-1,02] p=0,20.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Rasilamlo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől esszenciális hipertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Aliszkiren

Felszívódás

Szájon át történő bevitelt követően az aliszkiren plazma csúcskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a C_{max} -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Dinamikus egyensúlyi állapotban az alacsony zsírtartalmú ételek a C_{max} -ot 76%-kal és az AUC_{0-tau} -t 67%-kal csökkentik a hipertóniás betegeknél. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

Transzporterek

A preklinikai vizsgálatokban azt találták, hogy az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) volt az aliszkiren intestinalis felszívódásában és biliaris excretiójában érintett fő efflux-rendszer.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlík az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

Biotranszformáció és elimináció

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a székllettel ürül (78%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

Linearitás

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a C_{max} ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

Gyermekek

Harminckilenc, 6-17 éves, hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatában – melyben az aliszkirent granulátum formájában (3,125 mg/tabletta), naponta 2 mg/ttkg vagy 6 mg/ttkg adagban adták – a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttekéhez. A vizsgálat eredményei nem utaltak arra, hogy a kor, a testtömeg vagy a nem bármilyen jelentős hatással lenne az aliszkiren szisztémás expozíciójára (lásd 4.2 pont).

Egy humán szöveteken végzett *in vitro* MDR1 vizsgálat az MDR1 (P-gp-) transzporter-érés életkor- és szövet-függő törvényszerűsége utal. Az mRNS-expresszió szintjének nagy (legfeljebb 600-szoros), egyének közötti variabilitását figyelték meg. A hepaticus MDR1 mRNS-expresszió statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a magzatokból, újszülöttekből és a legfeljebb 23 hónapos csecsemőkből származó mintákban.

Az az életkor, amikor a transzporter-rendszer éretté válik, nem határozható meg. Az éretlen MDR1 (P-gp) rendszerrel rendelkező gyermekeknél fennáll a túlzott aliszkiren-expozíció lehetősége (lásd fent a „Transzporterek” és a 4.2, 4.4 és 5.3 pontot).

Amlodipin

Felszívódás

Az amlodipin (önmagában) terápiás adagjainak szájon át történő alkalmazása után az amlodipin csúcskoncentrációja a plazmában 6-12 órán belül alakul ki. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke 64-80% közé esik. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

Eloszlás

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. Az amlodipinnel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a keringő gyógyszer körülbelül 97,5%-ban kötődik plazmafehérjékhez hipertóniás betegekben.

Biotranszformáció és elimináció

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90%) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká, a kiindulási vegyület 10%-a és a metabolitok 60%-a választódik ki a vizeletben.

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 30-50 óra. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos adagolás után alakulnak ki.

Linearitás

Az amlodipin 5 mg és 10 mg közötti terápiás dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat.

Aliszkiren/amlodipin

A Rasilamlo per os alkalmazását követően a plazma csúskonzentráció eléréséhez szükséges medián időtartam az aliszkiren esetén 3 óra, az amlodipin esetén pedig 8 óra. A Rasilamlo felszívódásának sebessége és mértéke éhomra hasonló, mint a különálló monoterápiákként adott aliszkirené és amlodipiné. A Rasilamlo-val könnyű étkezést követően nem végeztek bioekvivalencia vizsgálatot.

Egy standard, nagy zsírtartalmú étellel és 300 mg/10 mg fix kombinációjú tablettával végzett, az étel hatását értékelő vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az étel hasonló mértékben csökkentette a fix kombinációjú tablettában lévő aliszkiren felszívódásának a sebességét és annak mértékét, mint az aliszkirennel végzett monoterápia esetén. A monoterápiában adott formulához hasonlóan, a tápláléknak nincs hatása a fix kombinációjú tablettában lévő amlodipin farmakokinetikájára.

Speciális betegcsoportok

Aliszkiren

Az aliszkiren nemtől, életkortól, testtömeg indextől és etnikai hovatartozástól függetlenül hatékony, naponta egyszer alkalmazandó vérnyomáscsökkentő, felnőtt betegek számára.

Az AUC-értéke 50%-kal magasabb idősekben (>65 év), mint fiatal egyénekben. A nem, testsúly és etnikai hovatartozás nem befolyásolja klinikailag releváns módon az aliszkiren farmakokinetikáját.

Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegekben. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív C_{max} - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú betegek esetében nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az aliszkiren nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <30 ml/perc/1,73 m²).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a C_{max} 1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknél. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknél az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknél a betegeknél a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknél (lásd 4.4 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszkiren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját.

Amlodipin

A plazma csúskonzentráció eléréséig szükséges idő az amlodipin esetén idős és fiatalabb alanyoknál hasonló. Az amlodipin-clearance csökkenő tendenciát mutat, ami idős betegeknél az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedését eredményezi. Az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedése a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az ebben a vizsgálatban résztvevő korcsoport esetén a vártak megfelelő volt (lásd 4.4 pont).

74 hipertóniás, naponta egyszeri vagy kétszeri, 1,25 mg és 20 mg közötti amlodopint kapó, 1-17 éves (34 beteg 6-12 éves, 28 beteg 13-17 éves) gyermekeken végeztek populációs farmakokinetikai vizsgálatot. A 6-12 éves gyermekekben és a 13-17 éves serdülőkben a jellemző orális clearance (CL/F) 22,5 l/óra, illetve 27,4 l/óra volt a fiúkban, és 16,4 l/óra, illetve 21,3 l/óra volt a lányokban. Nagyfokú egyének közötti különbség volt megfigyelhető. A 6 évesnél fiatalabb gyermekektől kapott információ korlátozott.

Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja számottevő mértékben a vesefunkció beszűkülése.

Az amlodipin beszűkült májfunkciójú betegnél történő alkalmazásáról nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre. A májelégtelenségben szenvedő betegekben az amlodipin csökkent clearance-e az AUC megközelítőleg 40-60%-os növekedését eredményezi. Ezért a beszűkült májfunkciójú betegeknek elővigyázatosság szükséges.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Aliszkiren

A karcinogén potenciált egy 2 éves patkánykísérletben és egy, transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban tanulmányozták. Karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenómát és egy cökum-adenokarcinómát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Bár az aliszkiren ismert, irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált. A vizsgálatok bakteriális és emlős sejtvonalakon végzett *in vitro*, valamint patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatokból álltak.

Az aliszkirennel végzett reprodukív toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetalis toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

A biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

Fiatal állatokon végzett kísérletek

Egy 4 hétig tartó, ismételt dózistoxicitási vizsgálatot végeztek aliszkirennel fiatal patkányokon az ellés után 8 nappal, 30, 100 és 300 mg/kg/napi adagolással. Napi 100 mg/kg-os és 300 mg/kg-os dózisok mellett (egy 60 kg-os felnőtt beteget feltételezve, mg/m² alapon ez a maximális javasolt humán dózis sorrendben 2,3-szerese és 6,8-szerese) magas akut mortalitást (órákon belül) és súlyos morbiditást figyeltek meg, halálokot nem állapítottak meg, és panaszok és prodromális tünetek nélkül alakult ki. A napi 100 mg/kg-os letális dózis és a napi 30 mg/kg-os, mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL) aránya nem várt módon alacsony.

Egy másik, 8 hétig tartó, ismételt dózistoxicitási vizsgálatot végeztek aliszkirennel fiatal patkányokon az ellés után 14 nappal, 30, 100 és 300 mg/kg/napi adagolással. Napi 300 mg/kg-os dózis mellett (egy 60 kg-os felnőtt beteget feltételezve, mg/m² alapon ez a maximális javasolt humán dózis 8,5-szerese) késleltetett mortalitást figyeltek meg, és halálokot nem állapítottak meg.

A túlélő fiatal patkányoknál a viselkedésre vagy a reprodukív teljesítményre gyakorolt hatásokat nem figyeltek meg.

A 8 napos korú patkányoknál az aliszkiren plazma-expozíciója (AUC) napi 100 mg/kg-os dózis mellett majdnem 4-szer magasabb volt, mint a 14 napos patkányoknál. A 14 napos patkányoknál az aliszkiren plazma-expozíciója 85-szörös és 387-szeres tartományba eső módon volt magasabb, mint a 64 napos felnőtt patkányoknál.

Egy egyszeri dózisu vizsgalatot végeztek az ellés után 14, 21, 24, 28, 31 vagy 36 napos patkányokkal. Sem mortalitást, sem jelentős toxicitást nem észleltek. A plazma-expozíció megközelítőleg 100-szor magasabb volt a 14 napos patkányoknál, és 3-szor magasabb volt a 21 napos patkányoknál, mint a felnőtt patkányoknál.

Egy mechanisztikus vizsgalatot végeztek patkányoknál az életkor, az aliszkiren-expozíció és az MDR1- és OATP2-expresszió érése közötti összefüggés vizsgálatára. Az eredmények azt mutatták, hogy az aliszkiren-expozícióban bekövetkező fejlődési változások összefüggést mutattak a jejunumban, a májban, a vesékben és az agyban a transzporter-érés ontogenezisével.

Az aliszkiren farmakokinetikai tulajdonságait 8 – 28 napos patkányoknál, 3 mg/kg dózisban, intravénásan adott aliszkiren után értékelték. Az aliszkiren-clearance életkorfüggő módon növekedett. A clearance a 8 – 14 napos patkányoknál hasonló volt, de ezekben az életkorokban a clearance megközelítőleg csak 23%-a volt a 21 napos patkányoknál észlelt clearance-nek, és 16%-a volt a 28 napos patkányoknál észlelt clearance-nek.

Ezek a vizsgalatok azt mutatják, hogy a túlzott aliszkiren-expozíciót (>400-szor magasabb a 8 napos patkányoknál, mint a felnőtt patkányoknál), a magas akut toxicitást a fiatal patkányoknál az éretlen MDR1 okozza, ami arra utal, hogy az éretlen MDR1-gyel bíró gyermekgyógyászati betegeknél fennáll az aliszkiren fokozott expozíciójának lehetősége (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Amlodipin

Az amlodipinre vonatkozó biztonságossági adatok klinikailag és nem klinikailag egyaránt kellően megalapozottak.

Reprodukciós toxicitás

Patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgalatok az ellés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdas időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva mg/testsúly kg-ra vonatkoztatva.

Fertilitás károsodása

Legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisú (ami a mg/m² alapon számolt, maximálisan 10 mg javasolt humán dózis 8-szorosa*) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőtények 14 napon át párzás előtt) nem volt termékenységre gyakorolt hatás. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgalatban, amiben hím patkányokat kezelték 30 napon keresztül, mg/kg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát adagokkal, csökkent a plazma folliculus stimuláló hormon és tesztoszteron szintje, valamint a spermium denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

Karcinogenitás, mutagenitás

Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számított koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást. A legmagasabb adag (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese* a mg/m² alapon javasolt 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható adagot, patkányoknál azonban nem.

Mutagenitási vizsgalatok gyógyszerrel kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszómaszinten nem mutattak.

*50 kg-os testtömeget véve alapul.

Rasilamlo

A preklinikai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy az aliszkiren és amlodipin kombinációt a patkányok jól tolerálták. A patkányokkal végzett 2 és 13 hetes per os toxicitási vizsgálatok eredményei megegyeztek azoknak az aliszkirennel és amlodipinnel végzett vizsgálatoknak az eredményeivel, amelyekben mindkét hatóanyagot önmagában adták. Nem észleltek olyan új toxicitást vagy a toxicitás súlyosságának fokozódását, ami valamelyik összetevővel összefüggött volna.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Povidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Bevonat

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Makrogol
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

PVC/PCTFE – Alu buboréksomagolás:
18 hónap

PA/Alu/PVC – Alu buboréksomagolás:
18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/poliklórtrifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buborékcsoomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56, 98 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 280 tablettát tartalmaz (20 darab 14 tablettás csomagolás)

PVC/poliklórtrifluor-etilén (PCTFE) - Alu buborékcsoomagolás:

Az egységcsomagolás 30, 90 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolás (adagonként perforált buborékcsoomagolás) 56×1 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolásokból (adagonként perforált buborékcsoomagolás) álló

gyűjtőcsomagolás 98×1 tablettát tartalmaz (2 darab 49×1 tablettás csomagolás)

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buborékcsoomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás) és 280 tablettát tartalmaz (20 darab 14 tablettás csomagolás)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/029-042

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. április 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 10 mg amlodipin (bezilát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Barnássárga, konvex, ovális tablettá, metszett éllel, az egyik oldalán „T12”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rasilamlo az esszenciális hipertónia kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása az önmagában alkalmazott aliszkirennel vagy amlodipinnel nem állítható be megfelelően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Rasilamlo javasolt adagja naponta egy tablettá.

A vérnyomáscsökkentő hatás 1 héten belül manifesztálódik, és a hatás a 4. hét körül közel maximális. Ha a vérnyomást 4-6 hetes kezelés után sem sikerül beállítani, akkor az adag maximum 300 mg aliszkiren/10 mg amlodipin-re emelhető. A dózist egyénileg kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

A Rasilamlo-t lehet más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt adni, kivéve az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal vagy az angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) kombinációban történő alkalmazást a diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása az aliszkiren vagy az amlodipin monoterápiával nincs megfelelően beállítva

A Rasilamlo 300 mg/10 mg az olyan betegeknél adható, akiknek a vérnyomása az önmagában adott 300 mg aliszkirennel vagy 10 mg amlodipinnel, illetve a Rasilamlo 150 mg/10 mg-mal vagy a Rasilamlo 300 mg/5 mg-mal nem állítható be megfelelően.

Azt a beteget, akinél csak valamelyik összetevővel kapcsolatban észlelhetők dóziskorlátozó mellékhatások, a hasonló vérnyomáscsökkenés elérése érdekében át lehet állítani az abból az összetevőből kisebb dózist tartalmazó Rasilamlo-ra.

A fix kombinációra történő váltás előtt javasolt lehet a két összetevő mindegyikével elvégzett dózisztitrálás. Ha az klinikailag indokolt, akkor a fent említett adagolással összhangban a monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen átváltás mérlegelhető.

Speciális populációk

Beszűkült vesefunkció

Az enyhe és közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegek esetében nincs szükség a kezdőadag módosítására (GFR sorrendben 89-60 ml/perc/1,73 m² és 59-30 ml/perc/1,73 m², lásd 4.4 és 5.2 pont). A Rasilamlo nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <30 ml/perc/1,73 m²).

Beszűkült májfunkció

Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél az amlodipin adagolásának javaslatát nem állapították meg. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin farmakokinetikáját nem vizsgálták. Ezért a Rasilamlo beszűkült májfunkciójú betegeknél történő adásakor elővigyázatosság szükséges.

Idősek (65 év feletiek)

A Rasilamlo-val korlátozott a tapasztalat, különösen a 75 éves és idősebb betegeknél. Ezért ezeknél a betegeknél különös elővigyázatosság szükséges. Idős betegek esetében az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

Gyermekek

A Rasilamlo biztonságosságát és hatásosságát és 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az aliszkiren potenciális, fokozott expozíciója miatti biztonságossági aggályok miatt a Rasilamlo gyermekeknél a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig ellenjavallt, és nem alkalmazható 2 éves kortól már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél (lásd 4.3, 4.4, 5.2 és 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben, egy kevés vízzel kell lenyelni. A Rasilamlo-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Gyümölcslével és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal (beleértve a gyógynövény teákat is) való egyidejű bevitelét kerülni kell (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más dihidropiridin-származékokkal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itraconazollal, valamint egyéb erős P-gp inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- A Rasilamlo egyidejű alkalmazása ACE-gátlóval vagy ARB-vel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).
- Súlyos hipotónia.
- Sokk (beleértve a kardiogén sokkot is).
- A balkamra kiáramlási pálya obstrukciója (pl. magas fokú aorta sztenózis).
- Hemodinamikailag instabil szívelégtelenség akut szívroham után.
- Gyermekek a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig (lásd 4.2 és 5.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Rasilamlo-kezelést le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Csakúgy, mint minden vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetén, az ischaemiás szívbetegségben vagy az ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél a vérnyomás túlzott mértékű esése myocardialis infarctust vagy stroke-ot eredményezhet.

Hypertóniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádjá (RAAS)

A hipotónia, syncope, stroke, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) előfordulását jelentették az ezekre hajlamos egyéneknél, különösen, ha az erre a rendszerre ható gyógyszereket kombinálták (lásd 5.1 pont). A RAAS aliszkiren és ACE-gátló vagy ARB kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt. Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

Szívelégtelenség

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, mivel ezek fokozhatják a jövőbeli kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincsenek az aliszkirenre vonatkozó kardiovaszkuláris mortalitási és morbiditási adatok (lásd 5.1 pont).

Az aliszkirent a furoszemiddel vagy a toraszemiddel kezelt, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Tünetekkel kísért hipotónia kockázata

A Rasilamlo-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő az alábbi esetekben:

- a kifejezett volumenhiánnyal bíró betegeknél vagy a sóhiánnyal bíró betegeknél (pl. akik nagy dózisban kapnak diuretikumot) vagy
- az aliszkiren kombinált alkalmazásakor a RAAS-ra ható egyéb szerekkel.

A volumen- vagy sóhiányt a Rasilamlo alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni. A nem szövődményes hipertóniás, Rasilamlo-val kezelt betegeknél a rövid ideig tartó, kontrollos vizsgálatokban a hipotónia előfordulási gyakorisága alacsony volt (0,2%).

Beszűkült vesefunkció

Klinikai vizsgálatokban az aliszkiren hatását nem tanulmányozták súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú hipertóniás betegeknél (szérumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vagy $1,70 \text{ mg/dl}$ nők esetében és $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vagy $2,00 \text{ mg/dl}$ férfiak esetében és/vagy a GFR számított értéke $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$), illetve olyan betegeknél, akik kórelőzményében dialízis, nefrózis szindróma vagy renovaszkuláris hipertónia szerepelt. A Rasilamlo a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) nem javasolt.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha a Rasilamlo-t veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség, diabetes mellitus vagy vesebetegség esetén adják. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknél akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt.

Beszűkült májfunkció

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin felezési ideje meghosszabbodik és az AUC-értékek magasabbak. Adagolási javaslatot nem állapítottak meg. Elővigyázatosság szükséges, ha a Rasilamlo-t beszűkült májfunkciójú betegeknél adják (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél.

A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollós klinikai vizsgálatokból származó adatok a Rasilamlo alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkirenttel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

Anaphylaxiás reakciók és angioödéma

Az aliszkiren-kezelés alatt a forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkirenttel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően angioödémáról vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg (lásd 4.8 pont).

A túlérzékenységre hajlamos betegeknél fokozott elővigyázatosság szükséges.

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirentet, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha anaphylaxiás reakció vagy angioödéma alakul ki, akkor a Rasilamlo adását azonnal fel kell függeszteni, megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. A betegeknek meg kell mondani, hogy jelentsenek az orvosuknak minden, allergiás reakcióra utaló tünetet, különösen a nehézlégzést vagy nehezített nyelést, az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv feldagadását. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

Gyermekek

Az aliszkiren egy *P-glikoprotein* (P-gp) szubsztrát, és az éretlen P-gp gyógyszer-transzporter rendszerrel rendelkező gyermekeknél fennáll az aliszkiren fokozott expozíciójának lehetősége. Az az életkor, amikor a transzporter-rendszer éretté válik, nem határozható meg (lásd 5.2 és 5.3 pont). Ezért a Rasilamlo gyermekeknél a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig ellenjavallt, és nem alkalmazható 2 éves kort már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre az aliszkirenről egy 39, 6 éves kor feletti, de 18 évesnél fiatalabb hipertóniás gyermekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatból (lásd 4.8 és 5.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Rasilamlo kölcsönhatásaira vonatkozó információk

A Rasilamlo és más gyógyszerek között interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Ezért ebben a részben olyan, más gyógyszerekkel való kölcsönhatásokra vonatkozó információk kerülnek ismertetésre, amelyek az egyes hatóanyagok esetén már ismertek.

Az aliszkiren és az amlodipin egyidejű alkalmazása egészséges önkénteseknél egyik összetevő dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai expozíciójában (AUC) és maximális koncentrációjában (C_{max}) sem okoz jelentős változásokat.

Az aliszkiren kölcsönhatásaira vonatkozó információk

Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

- *Erős P-gp inhibitorok*

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren C_{max} -át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét körülbelül 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itraconazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, C_{max} -át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Nem javasolt (lásd 4.2 pont)

- *Gyümölcslel és növényi kivonatokat tartalmazó italok*

A gyümölcslevek aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és C_{max} -értékének csökkenését eredményezte. A grépfrútlé 150 mg aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. A narancs- vagy az almalé 150 mg aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 62%-os, illetve 63%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a gyümölcslevek összetevői gátolják a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Rasilamlo bevitelével egyidőben nem szabad gyümölcslevet fogyasztani. A növényi kivonatokat tartalmazó italoknak (beleértve a gyógynövény teákat is) az aliszkiren felszívódására gyakorolt hatását nem vizsgálták. A gyümölcsökben, zöldségekben és sok egyéb növényi készítményben azonban széles körben megtalálhatók az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét potenciálisan gátló vegyületek. Ezért a Rasilamlo bevitelével egyidőben nem szabad növényi kivonatokat tartalmazó italokat fogyasztani.

A RAAS aliszkiirennel, ARB-kkal vagy ACE-gátlókkal történő kettős blokádja

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a RAAS-nak ACE-gátlók, ARB-k vagy aliszkiiren kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, stroke-ot, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

- P-gp interakciók

Az aliszkiirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a fő efflux-rendszer, ami az aliszkiiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában közreműködik, az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) (lásd 5.2 pont). Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiiren biohasznosulását. Bár az aliszkiiren esetében ezt nem vizsgálták, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is szabályozza, és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölcsonhatások lehetősége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

- Közepes erősségű P-gp inhibitorok

A ketokonazol (200 mg) vagy a verapamil (240 mg) aliszkiirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiiren dózisének kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkiirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

- A szérumban káliumszintre ható gyógyszerek

A RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérumban káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérumban káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt.

- Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok)

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiiren vérnyomáscsökkentő hatását. Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiiren a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget is, ami rendszerint reverzibilis. Ezért az aliszkiiren és egy NSAID kombinációja elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

- Furoszemid és toraszemid

Az aliszkiiren és a furoszemid egyidejű *per os* alkalmazásának nem volt hatása az aliszkiiren farmakokinetikájára, de a furoszemid-expozíciót 20-30%-kal csökkentette (az aliszkiirennel az intramuscularisan vagy intravénásan alkalmazott furoszemidre gyakorolt hatását nem vizsgálták). A szívelégtelenségben szenvedő betegeknek egyidejűleg adott furoszemid (60 mg/nap) és aliszkiiren (300 mg/nap) többszöri adagját követően az első 4 óra során a vizelettel történő nátrium kiválasztás 31%-kal, a vizelet térfogat 24%-kal csökkent az önmagában adott furoszemidhez képest. A furoszemiddel és 300 mg aliszkiirennel egyidejűleg kezelt betegek átlag testtömege (84,6 kg) nagyobb volt, mint a csak furoszemiddel kezelt betegek testtömege (83,4 kg). Napi 150 mg aliszkiiren mellett kisebb változásokat észleltek a furoszemid farmakokinetikájában és hatásosságában.

A rendelkezésre álló klinikai adatok nem jelzik, hogy az aliszkirennel történt egyidejű alkalmazást követően magasabb toraszemid dózisokat alkalmaztak. Ismert, hogy a toraszemid renális excretióját a szerves anion transzporterek (OAT-k) mediálják. Az aliszkiren minimális mértékben választódik ki a renális útvonalon keresztül, és a szájon át történő alkalmazást követően az aliszkiren dózisa csak a 0,6%-a nyerhető vissza a vizeletből (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor mivel az aliszkirenről kimutatták, hogy a szerves anion transzporter polipeptid 1A2 (OATP1A2) szubsztrátja (lásd a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorokkal való kölcsönhatást), fennáll annak a lehetősége, hogy az aliszkiren a felszívódási folyamatra gyakorolt kölcsönhatással csökkentse a toraszemid plazma-expozíciót.

Ezért az aliszkirennel és *per os* furoszemiddel vagy toraszemiddel egyaránt kezelt betegeknél a furoszemid, a toraszemid vagy az aliszkiren-kezelés elkezdésekor vagy módosításakor az extracelluláris folyadék térfogatváltozásainak és a volumen-túlterheléssel járó állapotok lehetséges kialakulásának elkerülése érdekében a furoszemid vagy a toraszemid hatásainak monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

- *Warfarin*

Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

- *Kölcsönhatások ételekkel*

Az (alacsony vagy magas zsírtartalmú) ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását (lásd 4.2 pont). A rendelkezésre álló klinikai adatok nem utalnak a különböző típusú ételek és/vagy italok additív hatására, azonban az aliszkiren biohasznosulásának ezen additív hatás miatt bekövetkező csökkenésének lehetőségét nem vizsgálták, ezért ezt nem lehet kizárni. Kerülni kell az aliszkiren egyidejű bevételét gyümölcslel és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal, beleértve a gyógy növény teákat is.

Nincsenek kölcsönhatások

- Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban többek között az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izosorbid-5-mononitrát és hidroklorotiazid. Kölcsönhatást nem mutattak ki.

- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) az aliszkiren C_{max} - vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott aliszkiren dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC- és C_{max} -értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott aliszkiren nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani az aliszkiren vagy ezen gyógyszerek adagolását.

- Az aliszkiren valamelyest csökkentheti a digoxin és a verapamil biohasznosulását.

- *CYP450 interakciók*

Az aliszkiren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkirent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölcsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiren-expozíció várható (a P-gp-re vonatkozó egyéb hivatkozásokat lásd a 4.5 pontban).

- *P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok*
Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je és C_{max} -a 50%-kal megemelkedett. Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza az aliszkiren biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását.

- *Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok*
A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a gyümölcslevelekkel kialakuló kölcsönhatást).

Az amlodipin kölcsönhatásaira vonatkozó információk

Más gyógyszerek amlodipinre gyakorolt hatása

Egyidejű alkalmazás esetén óvatosság szükséges

- *CYP3A4-gátlók*

Az amlodipin erős vagy közepesen erős CYP3A4 gátlókkal (proteáz inhibitorok, antifungális azolok, makrolidok mint az eritromicin vagy klaritromicin, verapamil vagy diltiazem) történő egyidejű alkalmazása jelentősen megemelheti az amlodipin expozíciót. Ezen farmakokinetikai változásoknak idősek esetében van nagyobb klinikai jelentősége. Ezért klinikai ellenőrzésre és a dózis beállítására lehet szükség.

- *CYP3A4-induktorok*

A CYP3A4-induktorok amlodipinre kifejtett hatására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazása alacsonyabb amlodipin plazmakoncentrációt eredményezhet. Az amlodipint óatosan kell a CYP3A4-induktorokkal együtt alkalmazni.

- *Grépfrütlé*

Az amlodipin grépfrüttel vagy grépfrütlével történő alkalmazása nem javasolt, mivel bizonyos betegeknél fokozódhat a biohasznosulás, ami a vérnyomáscsökkentő hatások növekedését eredményezi.

- *Dantrolén (infúzió)*

Állatoknál hyperkalaemiával társult, letális kamrafibrillációt és keringés összeomlást figyeltek meg verapamil és dantrolén intravénás adagolása után. A hyperkalaemia kockázata miatt a malignus hyperthermiára hajlamos betegeknél, és a malignus hyperthermia kezelése alatt a kalciumcsatorna-blokkolók, mint az amlodipin, alkalmazását kerülni kell.

Az amlodipin más gyógyszerekre gyakorolt hatása

- Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásai összeadódnak más antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásaival.

- A szimvasztatin önmagában történő adásához képest a 10 mg amlodipin többszöri dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77%-os növekedését eredményezte. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát javasolt napi 20 mg-ra korlátozni.

Nincsenek kölcsönhatások

- A klinikai interakciós vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az atorvasztatin, a digoxin, a warfarin vagy a ciklosporin farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Rasilamlo-t rendelő orvosoknak a fogamzóképes nőkkel meg kell beszélniük a terhesség alatti potenciális kockázatokat. Tervezett terhesség előtt egy megfelelő alternatív kezelésre kell váltani, mivel a Rasilamlo nem alkalmazható az olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a RAAS-ra ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálalossal járt. Mint minden, közvetlenül a RAAS-ra ható gyógyszert, az aliszkirent sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont).

Az amlodipin biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak toxicitást, kivéve a javasolt maximális humán dózis 50-szeresénél magasabb adagok mellett az ellés időpontjának késését és az ellés időtartamának megnyúlását (lásd 5.3 pont). Terhesség alatti alkalmazása csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az anya és a magzat számára maga a betegség nagyobb kockázatot jelent.

A Rasilamlo-t a terhesség első három hónapja alatt nem szabad alkalmazni. A Rasilamlo a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ha a kezelés alatt terhességet mutatnak ki, akkor a Rasilamlo adását amilyen hamar csak lehet, be kell fejezni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren és/vagy az amlodipin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Mivel az aliszkiren és az amlodipin humán vagy állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ/korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért szoptató nőknél a Rasilamlo alkalmazása nem javasolt.

A Rasilamlo alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A Rasilamlo alkalmazásával kapcsolatban nincsenek a fertilitásra vonatkozó klinikai adatok.

Kalciumcsatorna-blokkolókkal kezelt néhány beteg esetében a spermatozoa feji végének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg. Az amlodipinnek a termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról nincs elegendő klinikai adat. Egy patkánykísérletekben a hímek termékenységére gyakorolt mellékhatást tapasztaltak (lásd 5.3 pont). Patkányok fertilitására maximum 250 mg/kg/nap aliszkiren dózissal nem volt hatással (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművek vezetésekör vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy a Rasilamlo-kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy álmoság.

Az amlodipin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az amlodipint szedő betegek szédüléstől, fejfájástól, fáradtságtól vagy hányingertől szenvednek, a reakciókészségük romolhat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rasilamlo alább bemutatott biztonságossági profilja a Rasilamlo-val végzett klinikai vizsgálatokon, valamint az egyes összetevők, az aliszkiren és az amlodipin ismert biztonságossági profilján alapul. A Rasilamlo-val kapcsolatos biztonságossági információk a 75 éves és idősebb betegek esetén korlátozottak.

A Rasilamlo okozta leggyakoribb mellékhatások a hipotónia és a perifériás ödéma. A Rasilamlo egyes összetevőinek (aliszkiren és amlodipin) valamelyikével korábban jelentett és a táblázatos felsorolásában szereplő mellékhatások a Rasilamlo mellett is előfordulhatnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

A mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első, és az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A Rasilamlo mellett vagy az egyik vagy mindkét összetevőjével végzett monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások az alábbi táblázatban szerepelnek. Azok a mellékhatások, melyeket a fix dóziszú kombináció egynél több komponensénél is megfigyeltek, a legnagyobb gyakoriság szerint vannak feltüntetve az alábbi táblázatban.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Leukopenia ^{am} , thrombocytopenia ^{am}
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	Anaphylaxiás reakciók ^a , túlérzékenységi reakciók ^a
Nagyon ritka	Allergiás reakciók ^{am}
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Hyperglykaemia ^{am}
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori	Insomnia ^{am} , hangulatváltozások (beleértve a szorongást is) ^{am} , depresszió ^{am}
Ritka	Zavartság ^{am}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Somnolencia ^{am} , fejfájás (különösen a kezelés kezdetén) ^{am}
Nem gyakori	Tremor ^{am} , dysgeusia ^{am} , ájulás ^{am} , hypaesthesia ^{am} , paraesthesia ^{am}
Nagyon ritka	Hypertonia ^{am} , perifériás neuropathia ^{am}
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	Látászavar (beleértve a diplopiát is) ^{am}

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Tinnitus ^{am}
Nem ismert	Vertigo ^a
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Szédülés ^{a,am} , palpitációk ^{a,am} , perifériás ödéma ^{c,a,am*}
Nagyon ritka	Myocardialis infarctus ^{am} , arrhythmia (beleértve a bradycardiát, ventriculáris tachycardiát és a pitvarfibrillációt) ^{am}
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Kipirulás ^{am} , hypotonia ^{c,a,am}
Nagyon ritka	Vasculitis ^{am}
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Dyspnoe ^{a, am} , rhinitis ^{am} , köhögés ^{a,am}
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hasmenés ^a , hasi fájdalom ^{am} , hányinger ^{a,am}
Nem gyakori	Hányás ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , a széklethabitus változás (beleértve a hasmenést és a székrekedést is) ^{am} , szájszárazság ^{am}
Nagyon ritka	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , gingiva hyperplasia ^{am}
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon ritka	Hepatitis ^{a,am} , icterus ^{a,am} , emelkedett májenzimszintek (elsősorban cholestasisra utal) ^{am}
Nem ismert	Májbetegség ^{a,**} , májelégtelenség ^{a,***}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát ^a , a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) ^a , a szájnnyálkahártya reakciókat ^a , kiütés ^{a,am} , viszketés ^{a,am} , csalánkiütés ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , a bőrszín elvesztése ^{am} , hyperhidrosis ^{am} , exanthema ^{am}
Ritka	Angioödéma ^a , erythema ^a
Nagyon ritka	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativ dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson szindróma ^{am} , Quincke-ödéma ^{am} , fotoszenzitivitás ^{am}
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Arthralgia ^{a,am} , bokaduzzanat ^{am}
Nem gyakori	Myalgia ^{am} , izomgörcsök ^{am} , hátfájás ^{am}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Heveny veseelégtelenség ^a , beszűkült veseműködés ^a , vizelési zavar ^{am} , nocturia ^{am} , gyakoribb vizeletürítés ^{am}
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Impotencia ^{am} , gynaecomastia ^{am}

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Fáradtság ^{am}
Nem gyakori	Mellkasi fájdalom ^{am} , gyengeség ^{am} , fájdalom ^{am} , rossz közérzet ^{am}
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Hyperkalaemia ^a
Nem gyakori	Májenzimszint emelkedés ^a , testtömeg-növekedés ^{am} , testtömeg-csökkenés ^{am}
Ritka	Hemoglobinszint csökkenés ^a , hematokrit-csökkenés ^a , a vér kreatininszintjének emelkedése ^a
Nem ismert	Hyponatraemia ^a

^c Rasilamlo mellett megfigyelt mellékhatások;

^a Aliszkiren monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások;

^{am} Amlodipin monoterápia mellett megfigyelt mellékhatások;

* A perifériás ödéma az amlodipin ismert, dózisfüggő mellékhatása, és a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren-kezelés kapcsán is beszámoltak róla. A Rasilamlo kapcsán a klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett mellékhatás a perifériás ödéma volt, ami alacsonyabb vagy azonos gyakorisággal jelentkezett, mint a megfelelő amlodipin dózis esetén, de magasabb gyakorisággal, mint a megfelelő aliszkiren dózis esetén.

** Klinikai tünetekkel és jelentősebb májműködési zavar laboratóriumi bizonyítékaival járó májbetegség izolált esetei.

*** Ideeértve egy, a forgalomba hozatalt követően jelentett fulmináns májelégtelenség esetet, ahol nem zárható ki az aliszkirennel való ok-okozati összefüggés.

Az egyes összetevőkre vonatkozó kiegészítő információk

Az egyes összetevők valamelyikével korábban jelentett mellékhatások a Rasilamlo mellett még akkor is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok során nem észlelték azokat.

Aliszkiren

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása:

Túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxiás reakció és angioödéma fordultak elő az aliszkiren-kezelés során.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnesisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg.

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiás reakciókról is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hipertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az aliszkiren nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

Hemoglobin és hematokrit: Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a RAAS-ra ható egyéb gyógyszerek, így pl. az ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

Szérum kálium: Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt.

Gyermekek: A 39, 6-17 éves hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatából rendelkezésre álló korlátozott számú biztonságossági adat alapján a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekeknél várhatóan hasonló a hipertóniás felnőtt betegekéhez. Egyéb RAAS-blokkolókhöz hasonlóan, a fejfájás gyakori nemkívánatos esemény az aliszkirennel kezelt gyermekeknél.

Amlodipin

Extrapiramidális szindróma kivételes eseteit jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

Tünetek

A Rasilamlo túladozásával nincs tapasztalat. Az aliszkiren és az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a Rasilamlo túladozás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan az aliszkiren túladozás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az amlodipinnel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a nagyfokú túladozás túlzott mértékű perifériás vazodilatációt és esetleg reflex tachycardiát okozhat. Az amlodipin kapcsán jelentős és valószínűleg tartós, akár a halálos kimenetelű sokkig fokozódó és azt is magában foglaló szisztémás hipotenzióról számoltak be.

Kezelés

Ha a Rasilamlo mellett tünetekkel kísért hipotónia alakul ki, akkor szupportív kezelést kell elkezdni.

Az amlodipin túladagolás miatt kialakuló, klinikailag jelentős hipotónia aktív kardiovaszkuláris támogatást igényel, beleértve a kardiális és respiratorikus működés gyakori monitorozását, a végtagok felpolcolását, valamint a keringő folyadékterefogat és az ürített vizelet mennyiségének figyelését.

Az érfal tónusának és a vérnyomásnak a helyreállítását egy vazokonstriktor segítheti, feltéve, ha alkalmazása nem ellenjavallt. Az intravénás kalcium-glükonát hasznos lehet a kalciumcsatorna-blokád okozta hatások visszafordítására.

Bizonyos esetekben érdemes lehet gyomormosást végezni. Egészséges önkénteseknél az aktív szénnek 10 mg amlodipin adása után legfeljebb 2 órán belül történő alkalmazása bizonyítottan csökkenti az amlodipin felszívódásának a sebességét.

Mivel az amlodipin fehérjekötődése magas, valószínűleg a dialízis nem segít.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance <2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotensin rendszerre ható készítmények, renin-inhibitorok, ATC kód: C09XA53

A Rasilamlo két olyan vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmaz, amelyek az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél kiegészítik egymás vérnyomásszabályozó hatását: az aliszkirent, ami a direkt renin-inhibitorok, valamint az amlodipint, ami a kalcium-antagonisták csoportjába tartozik.

Rasilamlo

Az aliszkirennel és amlodipinnel végzett kombinált kezelés alkalmazása ennek a két gyógyszernek a vérnyomást szabályozó különböző, de komplementer rendszerekre gyakorolt hatásából ered. A kalciumcsatorna-blokkolók úgy hatnak, hogy megakadályozzák a kalciumnak az érfalban lévő vaszkuláris simaizomsejtekbe történő beáramlását, meggátolva így a simaizomsejtek kontrakcióját és a vazokonstriktiót. A renin-inhibitorok gátolják a renin enzimaktivitását, ezáltal gátolják az angiotenzin-II, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fő effektor molekulájának a képződését. Az angiotenzin-II vazokonstriktiót, valamint nátrium és víz reabszorpciót okoz. Így az amlodipin közvetlenül gátolja a vazokonstriktiót és csökkenti a vaszkuláris rezisztenciát, míg az aliszkiren az angiotenzin-II termelés szabályozásával szintén gátolni tudja a vazokonstriktiót, de ezen felül a víz- és nátriumegyensúlyt a normotenzív állapotokhoz szükséges szintek irányába tolja el. Az aliszkirennel és az amlodipinnel erre a két centrális, vérnyomás-szabályozó tényezőre (vazokonstriktió és RAAS-mediálta hipertenzív hatások) gyakorolt kombinált hatása hatékonyabb vérnyomáscsökkentő hatást eredményez, mint ami a monoterápia esetén észlelhető.

A Rasilamlo-t számos aktív- és placebo-kontrollos vizsgálatban és hosszútávú vizsgálatokban vizsgálták, amelyekben összesen 5570, enyhe - közepesen súlyos hipertóniában szenvedő hipertóniás beteg vett részt (a diasztolés vérnyomás 90 Hgmm és 109 Hgmm közé esett).

Az olyan hipertóniás betegeknél, akiknek a vérnyomását az összetevőkkel végzett monoterápia nem állítja be, a Rasilamlo napi egyszeri alkalmazása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dóziszfüggő, klinikailag jelentős csökkenését biztosította.

Ha olyan betegeknek adják, akiknek a vérnyomását sem az aliszkiren, sem az amlodipin nem állította be megfelelően, a Rasilamlo egyhetes kezelés után nagyobb vérnyomáscsökkenést idéz elő, mint az összetevőkkel végzett monoterápiák, és négyhetes kezelés után közel maximális hatást ér el.

Egy, a 300 mg aliszkirennel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 820 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren/amlodipin 300 mg/10 mg kombináció 18,0/13,1 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő, ami statisztikailag szignifikánsan magasabb volt, mint a 300 mg-os aliszkiren monoterápia esetén észlelt. A 300 mg/5 mg-os kombináció is statisztikailag szignifikánsan nagyobb vérnyomáscsökkenést idézett elő, mint a 300 mg-os aliszkiren monoterápia. Egy 584 betegből álló alcsoportban a 300 mg aliszkirenhez viszonyítva az aliszkiren/amlodipin kombináció a 300/5 mg-os és a 300/10 mg-os hatáserősségek esetén sorrendben további 7,9/4,8 Hgmm-es és 11,7/7,7 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő (az alcsoportot olyan betegek alkotják, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

Egy, a 10 mg amlodipinnel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 847 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren/amlodipin 150 mg/10 mg és 300 mg/10 mg kombináció sorrendben 11,0/9,0 Hgmm-es és 14,4/11,0 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő, ami statisztikailag magasabb volt, mint a 10 mg-os amlodipin monoterápia esetén észlelt. Egy 549 betegből álló alcsoportban a 10 mg amlodipinhez viszonyítva az aliszkiren/amlodipin kombináció a 150/10 mg-os és a 300/10 mg-os hatáserősségek esetén sorrendben további 4,0/2,2 Hgmm-es és 7,6/4,7 Hgmm-es átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést idézett elő (az alcsoportot olyan betegek alkotják, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

Egy, az 5 mg amlodipinnel végzett kezelésre nem megfelelően reagáló, 545 beteggel végzett, randomizált vizsgálatban az aliszkiren 150 mg/amlodipin 5 mg kombináció nagyobb vérnyomáscsökkenést idézett elő, mint amit azoknál a betegeknél mértek, akik továbbra is az 5 mg amlodipint kapták.

Egy 8 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportú faktoriális vizsgálatban az 1688 randomizált, enyhe - közepesen súlyos magasvérnyomásban szenvedő betegnél a 150 mg/5 mg-tól 300 mg/10 mg-ig terjedő dózissokkal végzett Rasilamlo-kezelés dóziszfüggő, klinikailag jelentős, sorrendben 20,6/14,0 Hgmm és 23,9/16,5 Hgmm közé eső átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő, szemben a 300 mg aliszkiren esetén észlelt 15,4/10,2 Hgmm-rel, a 10 mg amlodipin esetén észlelt 21,0/13,8 Hgmm-rel és a placebo esetén észlelt 6,8/5,4 Hgmm-rel egy olyan betegpopulációban, amelyben az átlagos kiindulási vérnyomás 157,3/99,7 Hgmm volt. Ezek a placebohoz és az aliszkirenhez képest minden dózis esetén statisztikailag szignifikánsak voltak. A kombináció mellett a vérnyomáscsökkenés a teljes, 24 órás adagolási intervallum alatt fennmaradt. Egy 1069 betegből álló alcsoportban a Rasilamlo 20,6/13,6 Hgmm és 24,2/17,3 Hgmm közé eső átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő (olyan betegek alcsoportja, akiknél nem mértek kóros eredményt, a definíció szerint a szisztolés vérnyomáskülönbség ≥ 10 Hgmm a vizsgálat megkezdésekor vagy annak végpontján).

A Rasilamlo biztonságosságát legfeljebb 1 évig tartó vizsgálatokban értékelték.

A Rasilamlo-nak az ösztörtalitásra és a kardiovaszkuláris mortalitásra, valamint a kardiovaszkuláris morbiditásra és a célszerv-károsodásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A Rasilamlo-t a befejezett klinikai vizsgálatokban több mint 2800 betegnek adták, köztük 372 betegnek egy éven át vagy tovább. A maximum 300 mg/10 mg dózisban adott Rasilamlo-val végzett kezelés esetén a nemkívánatos események összesített incidenciája a monoterápiában adott összetevők esetén észlelhető volt. A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága nem mutatott semmilyen összefüggést a nemmel, az életkorral, a testtömeg-indexszel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. Nem volt olyan új mellékhatás, ami az ismerten az egyes monoterápiákhoz kapcsolódók mellett specifikusan a Rasilamlo esetén jelentkezett volna. Egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben 1688, enyhe vagy közepesen súlyos hipertóniában szenvedő beteg vett részt, a kezelés nemkívánatos klinikai esemény miatt történő abbahagyása a Rasilamlo-val kezelt betegek 1,7%-ánál, míg a placebót kapó betegek 1,5%-ánál fordult elő.

Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

Hipertónia

Hipertóniás betegekben az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az aliszkiren hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az aliszkiren monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg aliszkiren 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az aliszkirent a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az aliszkiren additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal együtt adva.

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid- (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, idős (≥ 65 éves) és nagyon idős (30% ≥ 75 éves) betegnél az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hipotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hipotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg aliszkiren monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hipotóniát szintén nem gyakran ($< 1\%$) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 820, iszkémiás balkamra diszfunkcióban szenvedő beteg bevonásával végzett, 36 hétig tartó vizsgálatban a háttérkezeléshez adott aliszkiren mellett a balkamra végszisztolés térfogatával mért ventricularis remodellingben nem mutattak ki változást a placebohoz képest.

A cardiovascularis halál, a szívelégtelenség miatt szükségessé váló hospitalizáció, az ismétlődő szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatti újraélesztés kombinált aránya hasonló volt az aliszkiren- és a placebo-csoportban. Az aliszkirent kapó betegeknél azonban szignifikánsan magasabb volt a hyperkalaemia, a hipotónia és a renalis diszfunkció aránya a placebo-csoportéhoz képest.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renalis kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy GFR < 60 ml/perc/1,73 m² által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renalis szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placebóval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor vagy egy angiotenzin-receptor blokkolót tartalmazó hagyományos kezelést egészítették ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. A végső vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárója 1,097 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95,4%-os konfidencia intervallum: 0,987, 1,218, 2-oldalas $p = 0,0787$). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték (38,2% versus 30,3%). Különösképpen emelkedett volt a veseműködési zavar (14,5% versus 12,4%), a hiperkalémia (39,1% versus 29,0%), a hipotóniával összefüggő események (19,9% versus 16,3%) és a megítélt stroke végpontok (3,4% versus 2,7%) előfordulási gyakorisága. A stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Egy kettős-vak, placebo-kontrollos, randomizált vizsgálatban a szokásos kezeléshez hozzáadott 150 mg aliszkirent (ha tolerálták, 300 mg-ra emelték) értékelték 1639, a heveny szívelégtelenség (NYHA III–IV. stádium) egy epizódja miatt hospitalizált, olyan csökkent ejekciós frakciójú betegnél, akik a vizsgálat megkezdésekor hemodinamikailag stabilak voltak. Az elsődleges végpont a cardiovascularis halálozás vagy a szívelégtelenség miatti, 6 hónapon belüli ismételt hospitalizáció volt. A másodlagos végpontokat 12 hónapon belül értékelték.

A vizsgálat nem mutatta az aliszkiren előnyös hatását, ha azt a heveny szívelégtelenség standard kezelésének kiegészítéseként adták, és a diabetes mellitusos betegeknél a cardiovascularis események fokozott kockázatát jelezte. A vizsgálati eredmények az aliszkiren nem szignifikáns hatását mutatták, 0,92-os relatív házárd mellett (95%-os konfidencia intervallum: 0,76-1,12; $p = 0,41$, aliszkiren vs. placebo). A teljes mortalitást illetően, a diabetes mellitus státusztól függően, 12 hónapon belül az aliszkiren eltérő terápiás hatásairól számoltak be. A diabetes mellitusos betegek alcsoportjában a relatív házárd 1,64 volt, a placebo javára (95%-os konfidencia intervallum: 1,15-2,33), míg a nem cukorbeteg alcsoportjában a relatív házárd 0,69 volt, az aliszkiren javára (95%-os konfidencia intervallum: 0,50-0,94). Az interakcióra vonatkozó p -érték = 0,0003. Az aliszkiren csoportban a hiperkalémia (20,9% versus 17,5%), a beszűkült veseműködés/veseelégtelenség (16,6% versus 12,1%) és a hipotónia (17,1% versus 12,6%) placebohoz viszonyított emelkedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg, és nagyobb volt a diabeteses betegeknél.

Az aliszkiren mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az aliszkirenre vonatkozóan jelenleg nem állnak rendelkezésre hosszútávú hatásossági adatok.

Szív-elektrofiziológia

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

Amlodipin

A Rasilamlo amlodipin összetevője gátolja a kalcium ionok membránon keresztül történő bejutását a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen relaxáló hatás következménye, ami a perifériás vaszkuláris rezisztencia és a vérnyomás csökkenését eredményezi. Kísérleti adatok arra utalnak, hogy az amlodipin mind a dihidropiridin, mind a nem dihidropiridin receptorokhoz kötődik.

A szívizomsejtek és az erek simaizomsejtjeinek összehúzódása függ az extracelluláris kalcium ezen sejtekbe való, specifikus ioncsatornákon keresztül történő bejutásától.

Hipertóniás betegekben terápiás adagok alkalmazása után az amlodipin vazodilatációt okoz, melynek eredményeként csökken a fekvő és az állva mért vérnyomás. Krónikus adagolás esetén a vérnyomás csökkenését nem kíséri a szívfrekvencia vagy a plazma katekolaminszintek számottevő változása.

A plazmakoncentráció és a gyógyszerhatás között mind fiatal, mind idős betegekben korreláció mutatható ki.

Egészséges vesefunkciójú hipertóniás betegekben az amlodipin terápiás adagjainak hatására csökkent a renális vaszkuláris rezisztencia, és nőtt a glomeruláris filtrációs ráta, valamint az effektív renális plazma-átáramlás, a filtrációs frakció változása, illetve proteinuria jelentkezése nélkül.

Más kalciumcsatorna-blokkolókhöz hasonlóan, amlodipinnel kezelt egészséges kamrafunkciójú betegeknél a szív működés hemodinamikai mérései nyugalomban és terhelésre (vagy pacemaker-ingerlésre) általában azt mutatták, hogy kismértékben nő a kardiális index, a dP/dt -re, a bal kamrai végdiasztolés nyomásra vagy térfogatra gyakorolt jelentős hatás nélkül. Hemodinamikai vizsgálatokban az egészséges állatoknak, illetve embereknek terápiás adagban adott amlodipin alkalmazásához nem társult negatív inotrop hatás, még akkor sem, ha emberekben béta-blokkolókkal egyidejűleg alkalmazták.

Egészséges állatokban és emberekben az amlodipin nem befolyásolja a sinus csomó működését, illetve az atrioventrikuláris átvezetést. Azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmazták amlodipint és béta-blokkolókat hipertóniás vagy anginás betegekben, nem észleltek az elektrokardiográfiás paraméterekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat.

Kimutatták, hogy az amlodipinnek a krónikus stabil anginában, vazospasztikus anginában és angiográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél kedvező klinikai hatása van.

Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mert azok növelhetik a jövőbeni kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

Alkalmazása hipertóniás betegeknél

Az Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT – a szívroham megelőzése érdekében végzett vérnyomás- és lipidszint-csökkentő kezelés) elnevezésű, randomizált, kettős-vak, morbiditási-mortalitási vizsgálatot azért végezték, hogy összehasonlítsák az újabb kezeléseket: enyhe, közepesen súlyos hipertóniában a tiazid-diuretikum, napi 12,5-25 mg klórtalidon mellé elsővonalbeli kezelésként adott, napi 2,5-10 mg amlodipint (kalciumcsatorna-blokkoló) vagy a napi 10-40 mg lizinopril (ACE-gátló).

Összesen 33 357, 55 éves vagy idősebb hipertóniás beteget randomizáltak és követték átlagosan 4,9 évig. A betegeknek legalább még egy, koszorúér-betegséghez vezető kockázati tényezőjük volt, köztük: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (>6 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt) vagy egyéb, igazolt atheroscleroticus eredetű kardiovaszkuláris betegség (összesen 51,5%), 2-es típusú diabétesz (36,1%), nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterinszint <35 mg/dl vagy <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammal vagy echocardiographiával diagnosztizált balkamra hipertrófia (20,9%), aktuális dohányzás (21,9%).

Az elsődleges kompozit végpontot a végzetes koszorúér-betegség vagy a nem végzetes myocardialis infarctus alkotta. Az elsődleges végpontban nem mutatkozott lényeges különbség az amlodipin-alapú és a klórtalidon-alapú terápiák között: kockázati arány (RR): 0,98; 95%-os CI: (0,90-1,07); p=0,65. A másodlagos végpontok között, a szívelégtelenség előfordulási gyakorisága (egy kompozit kombinált kardiovaszkuláris végpont összetevője) szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban, mint a klórtalidon-csoportban (10,2%, vs 7,7%; RR: 1,38; 95%-os CI: [1,25-1,52]; p<0,001). Ugyanakkor az ösztörtalításban nem volt szignifikáns különbség az amlodipin-alapú kezelés és a klórtalidon-alapú kezelés között: RR: 0,96; 95%-os CI: [0,89-1,02] p=0,20.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Rasilamlo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől esszenciális hipertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Aliszkiren

Felszívódás

Szájon át történő bevitelt követően az aliszkiren plazma csúcskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a C_{max} -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Dinamikus egyensúlyi állapotban az alacsony zsírtartalmú ételek a C_{max} -ot 76%-kal és az AUC_{0-tau} -t 67%-kal csökkentik a hipertóniás betegeknél. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

Transzporterek

A preklinikai vizsgálatokban azt találták, hogy az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) volt az aliszkiren intestinalis felszívódásában és biliaris excretiójában érintett fő efflux-rendszer.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

Biotranszformáció és elimináció

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (78%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

Linearitás

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a C_{max} ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

Gyermekek

Harminckilenc, 6-17 éves, hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatában – melyben az aliszkirent granulátum formájában (3,125 mg/tabletta), naponta 2 mg/ttkg vagy 6 mg/ttkg adagban adták – a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttekéhez. A vizsgálat eredményei nem utaltak arra, hogy a kor, a testtömeg vagy a nem bármilyen jelentős hatással lenne az aliszkiren szisztémás expozíciójára (lásd 4.2 pont).

Egy humán szöveteken végzett *in vitro* MDR1 vizsgálat az MDR1 (P-gp-) transzporter-érés életkor- és szövet-függő törvényszerűségekre utal. Az mRNS-expresszió szintjének nagy (legfeljebb 600-szoros), egyének közötti variabilitását figyelték meg. A hepaticus MDR1 mRNS-expresszió statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a magzatokból, újszülöttekből és a legfeljebb 23 hónapos csecsemőkből származó mintákban.

Az az életkor, amikor a transzporter-rendszer éretté válik, nem határozható meg. Az éretlen MDR1 (P-gp) rendszerrel rendelkező gyermekeknél fennáll a túlzott aliszkiren-expozíció lehetősége (lásd fent a „Transzporterek” és a 4.2, 4.4 és 5.3 pontot).

Amlodipin

Felszívódás

Az amlodipin (önmagában) terápiás adagjainak szájon át történő alkalmazása után az amlodipin csúcskoncentrációja a plazmában 6-12 órán belül alakul ki. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke 64-80% közé esik. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

Eloszlás

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. Az amlodipinnel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a keringő gyógyszer körülbelül 97,5%-ban kötődik plazmafehérjékhez hipertóniás betegekben.

Biotranszformáció és elimináció

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90%) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká, a kiindulási vegyület 10%-a és a metabolitok 60%-a választódik ki a vizeletben.

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 30-50 óra. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos adagolás után alakulnak ki.

Linearitás

Az amlodipin 5 mg és 10 mg közötti terápiás dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat.

Aliszkiren/amlodipin

A Rasilamlo per os alkalmazását követően a plazma csúskoncentráció eléréséhez szükséges medián időtartam az aliszkiren esetén 3 óra, az amlodipin esetén pedig 8 óra. A Rasilamlo felszívódásának sebessége és mértéke éhomyra hasonló, mint a különálló monoterápiákként adott aliszkirené és amlodipiné. A Rasilamlo-val könnyű étkezést követően nem végeztek bioekvivalencia vizsgálatot.

Egy standard, nagy zsírtartalmú étellel és 300 mg/10 mg fix kombinációjú tablettával végzett, az étel hatását értékelő vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az étel hasonló mértékben csökkentette a fix kombinációjú tablettában lévő aliszkiren felszívódásának a sebességét és annak mértékét, mint az aliszkirennel végzett monoterápia esetén. A monoterápiában adott formulához hasonlóan, a tápláléknak nincs hatása a fix kombinációjú tablettában lévő amlodipin farmakokinetikájára.

Speciális betegcsoportok

Aliszkiren

Az aliszkiren nemtől, életkortól, testtömeg indextől és etnikai hovatartozástól függetlenül hatékony, naponta egyszer alkalmazandó vérnyomáscsökkentő, felnőtt betegek számára.

Az AUC-értéke 50%-kal magasabb idősekben (>65 év), mint fiatal egyénekben. A nem, testsúly és etnikai hovatartozás nem befolyásolja klinikailag releváns módon az aliszkiren farmakokinetikáját.

Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegekben. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív C_{max} - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú betegek esetében nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az aliszkiren nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <30 ml/perc/1,73 m²).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a C_{max} 1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknek. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknek az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknek a betegeknek a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (lásd 4.4 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszkiren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját.

Amlodipin

A plazma csúskoncentráció eléréséig szükséges idő az amlodipin esetén idős és fiatalabb alanyoknál hasonló. Az amlodipin-clearance csökkenő tendenciát mutat, ami idős betegeknek az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedését eredményezi. Az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedése a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknek az ebben a vizsgálatban résztvevő korcsoport esetén a vártak megfelelő volt (lásd 4.4 pont).

74 hipertóniás, naponta egyszeri vagy kétszeri, 1,25 mg és 20 mg közötti amlodopint kapó, 1-17 éves (34 beteg 6-12 éves, 28 beteg 13-17 éves) gyermekeknek végeztek populációs farmakokinetikai vizsgálatot. A 6-12 éves gyermekekben és a 13-17 éves serdülőkben a jellemző orális clearance (CL/F) 22,5 l/óra, illetve 27,4 l/óra volt a fiúkban, és 16,4 l/óra, illetve 21,3 l/óra volt a lányokban. Nagyfokú egyének közötti különbség volt megfigyelhető. A 6 évesnél fiatalabb gyermekektől kapott információ korlátozott.

Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja számottevő mértékben a vesefunkció beszűkülése.

Az amlodipin beszűkült májfunkciójú betegnél történő alkalmazásáról nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre. A májelégtelenségben szenvedő betegekben az amlodipin csökkent clearance-e az AUC megközelítőleg 40-60%-os növekedését eredményezi. Ezért a beszűkült májfunkciójú betegeknél elővigyázatosság szükséges.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Aliszkiren

A karcinogén potenciált egy 2 éves patkánykísérletben és egy, transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban tanulmányozták. Karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenómát és egy cökum-adenokarcinómát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Bár az aliszkiren ismert, irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált. A vizsgálatok bakteriális és emlős sejtvonalakon végzett *in vitro*, valamint patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatokból álltak.

Az aliszkirennel végzett reprodukív toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetalis toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

A biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

Fiatal állatokon végzett kísérletek

Egy 4 hétig tartó, ismételt dózistoxicitási vizsgálatot végeztek aliszkirennel fiatal patkányokon az ellés után 8 nappal, 30, 100 és 300 mg/kg/napi adagolással. Napi 100 mg/kg-os és 300 mg/kg-os dózisok mellett (egy 60 kg-os felnőtt beteget feltételezve, mg/m² alapon ez a maximális javasolt humán dózis sorrendben 2,3-szerese és 6,8-szerese) magas akut mortalitást (órákon belül) és súlyos morbiditást figyeltek meg, halálokot nem állapítottak meg, és panaszok és prodromális tünetek nélkül alakult ki. A napi 100 mg/kg-os letális dózis és a napi 30 mg/kg-os, mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL) aránya nem várt módon alacsony.

Egy másik, 8 hétig tartó, ismételt dózistoxicitási vizsgálatot végeztek aliszkirennel fiatal patkányokon az ellés után 14 nappal, 30, 100 és 300 mg/kg/napi adagolással. Napi 300 mg/kg-os dózis mellett (egy 60 kg-os felnőtt beteget feltételezve, mg/m² alapon ez a maximális javasolt humán dózis 8,5-szerese) késleltetett mortalitást figyeltek meg, és halálokot nem állapítottak meg.

A túlélő fiatal patkányoknál a viselkedésre vagy a reprodukív teljesítményre gyakorolt hatásokat nem figyeltek meg.

A 8 napos korú patkányoknál az aliszkiren plazma-expozíciója (AUC) napi 100 mg/kg-os dózis mellett majdnem 4-szer magasabb volt, mint a 14 napos patkányoknál. A 14 napos patkányoknál az aliszkiren plazma-expozíciója 85-szörös és 387-szeres tartományba eső módon volt magasabb, mint a 64 napos felnőtt patkányoknál.

Egy egyszeri dózisu vizsgalatot végeztek az ellés után 14, 21, 24, 28, 31 vagy 36 napos patkányokkal. Sem mortalitást, sem jelentős toxicitást nem észleltek. A plazma-expozíció megközelítőleg 100-szor magasabb volt a 14 napos patkányoknál, és 3-szor magasabb volt a 21 napos patkányoknál, mint a felnőtt patkányoknál.

Egy mechanisztikus vizsgalatot végeztek patkányoknál az életkor, az aliszkiren-expozíció és az MDR1- és OATP2-expresszió érése közötti összefüggés vizsgálatára. Az eredmények azt mutatták, hogy az aliszkiren-expozícióban bekövetkező fejlődési változások összefüggést mutattak a jejunumban, a májban, a vesékben és az agyban a transzporter-érés ontogenezisével.

Az aliszkiren farmakokinetikai tulajdonságait 8 – 28 napos patkányoknál, 3 mg/kg dózisban, intravénásan adott aliszkiren után értékelték. Az aliszkiren-clearance életkorfüggő módon növekedett. A clearance a 8 – 14 napos patkányoknál hasonló volt, de ezekben az életkorokban a clearance megközelítőleg csak 23%-a volt a 21 napos patkányoknál észlelt clearance-nek, és 16%-a volt a 28 napos patkányoknál észlelt clearance-nek.

Ezek a vizsgalatok azt mutatják, hogy a túlzott aliszkiren-expozíciót (>400-szor magasabb a 8 napos patkányoknál, mint a felnőtt patkányoknál), a magas akut toxicitást a fiatal patkányoknál az éretlen MDR1 okozza, ami arra utal, hogy az éretlen MDR1-gyel bíró gyermekgyógyászati betegeknél fennáll az aliszkiren fokozott expozíciójának lehetősége (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Amlodipin

Az amlodipinre vonatkozó biztonságossági adatok klinikailag és nem klinikailag egyaránt kellően megalapozottak.

Reprodukciós toxicitás

Patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgalatok az ellés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdas időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva mg/testsúly kg-ra vonatkoztatva.

Fertilitás károsodása

Legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisu (ami a mg/m² alapon számolt, maximálisan 10 mg javasolt humán dózis 8-szorosa*) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át párzás előtt) nem volt termékenységre gyakorolt hatás. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgalatban, amiben hím patkányokat kezelték 30 napon keresztül, mg/kg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát adagokkal, csökkent a plazma folliculus stimuláló hormon és tesztoszteron szintje, valamint a spermium denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

Karcinogenitás, mutagenitás

Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számított koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást. A legmagasabb adag (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese* a mg/m² alapon javasolt 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható adagot, patkányoknál azonban nem.

Mutagenitási vizsgalatok gyógyszerrel kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszómaszinten nem mutattak.

*50 kg-os testtömeget véve alapul.

Rasilamlo

A preklinikai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy az aliszkiren és amlodipin kombinációt a patkányok jól tolerálták. A patkányokkal végzett 2 és 13 hetes per os toxicitási vizsgálatok eredményei megegyeztek azoknak az aliszkirennel és amlodipinnel végzett vizsgálatoknak az eredményeivel, amelyekben mindkét hatóanyagot önmagában adták. Nem észleltek olyan új toxicitást vagy a toxicitás súlyosságának fokozódását, ami valamelyik összetevővel összefüggött volna.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Povidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Bevonat

Hipromellóz
Makrogol
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

PVC/PCTFE – Alu buborécsomagolás:
18 hónap

PA/Alu/PVC – Alu buborécsomagolás:
18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/poliklórtrifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56, 98 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 280 tablettát tartalmaz (20 darab 14 tablettás csomagolás)

PVC/poliklórtrifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 30, 90 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolás (adagonként perforált buboréksomagolás) 56×1 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolásokról (adagonként perforált buboréksomagolás) álló

gyűjtőcsomagolás 98×1 tablettát tartalmaz (2 darab 49×1 tablettás csomagolás)

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás) és 280 tablettát tartalmaz (20 darab

14 tablettás csomagolás)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/043-056

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. április 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA/ADAGOKRA BONTHATÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA (adagonként perforált buboréksomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tabletta
28 tabletta
30 tabletta
56 tabletta
56×1 tabletta
90 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/001	14 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/010	14 tableta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/002	28 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/011	28 tableta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/003	30 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/004	56 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/012	56 tableta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/007	56×1 tableta (PVC/PCTFE adagonként perforált buborécsomagolás)
EU/1/11/686/005	90 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/006	98 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasilamlo 150 mg/5 mg

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49 tablettát tartalmaz.

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49×1 tablettát tartalmaz.

20 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 14 tablettát tartalmaz.
Önmagában nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/013	98 tabletta (2×49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/686/008	98 tabletta (2×49×1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/11/686/009	280 tabletta (20×14, PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/686/014	280 tabletta (20×14, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49 tablettás csomagolás).
280 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (20 darab 14 tablettás csomagolás).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/013	98 tabletta (2×49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/686/008	98 tabletta (2×49×1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/11/686/009	280 tabletta (20×14, PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/686/014	280 tabletta (20×14, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasilamlo 150 mg/5 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)
CSAK A NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PCTFE)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 150 mg/5 mg tableta
Aliszkiren/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA/ADAGOKRA BONTHATÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA (adagonként perforált buboréksomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tabletta
28 tabletta
30 tabletta
56 tabletta
56×1 tabletta
90 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/015	14 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/024	14 tableta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/016	28 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/025	28 tableta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/017	30 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/018	56 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/026	56 tableta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/021	56×1 tableta (PVC/PCTFE adagonként perforált buborécsomagolás)
EU/1/11/686/019	90 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/020	98 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasilamlo 150 mg/10 mg

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49 tablettát tartalmaz.

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49×1 tablettát tartalmaz.

20 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 14 tablettát tartalmaz.
Önmagában nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/027	98 tabletta (2×49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/686/022	98 tabletta (2×49×1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/11/686/023	280 tabletta (20×14, PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/686/028	280 tabletta (20×14, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49 tablettás csomagolás).
280 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (20 darab 14 tablettás csomagolás).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/027	98 tabletta (2×49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/686/022	98 tabletta (2×49×1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/11/686/023	280 tabletta (20×14, PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/686/028	280 tabletta (20×14, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasilamlo 150 mg/10 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)
CSAK A NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PCTFE)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 150 mg/10 mg tableta
Aliszkiren/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA/ADAGOKRA BONTHATÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA (adagonként perforált buboréksomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tabletta
28 tabletta
30 tabletta
56 tabletta
56×1 tabletta
90 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/029	14 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/038	14 tableta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/030	28 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/039	28 tableta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/031	30 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/032	56 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/040	56 tableta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/035	56×1 tableta (PVC/PCTFE adagonként perforált buborécsomagolás)
EU/1/11/686/033	90 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/034	98 tableta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasilamlo 300 mg/5 mg

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49 tablettát tartalmaz.

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49×1 tablettát tartalmaz.

20 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 14 tablettát tartalmaz.
Önmagában nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/041	98 tabletta (2×49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/686/036	98 tabletta (2×49×1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/11/686/037	280 tabletta (20×14, PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/686/042	280 tabletta (20×14, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49 tablettás csomagolás).
280 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (20 darab 14 tablettás csomagolás).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/041	98 tabletta (2×49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/686/036	98 tabletta (2×49×1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/11/686/037	280 tabletta (20×14, PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/686/042	280 tabletta (20×14, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasilamlo 300 mg/5 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)
CSAK A NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PCTFE)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 300 mg/5 mg tableta
Aliszkiren/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA/ADAGOKRA BONTHATÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA (adagonként perforált buboréksomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tabletta
28 tabletta
30 tabletta
56 tabletta
56×1 tabletta
90 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/043	14 tabletta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/052	14 tabletta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/044	28 tabletta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/053	28 tabletta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/045	30 tabletta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/046	56 tabletta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/054	56 tabletta (PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/686/049	56×1 tabletta (PVC/PCTFE adagonként perforált buborécsomagolás)
EU/1/11/686/047	90 tabletta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)
EU/1/11/686/048	98 tabletta (PVC/PCTFE buborécsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasilamlo 300 mg/10 mg

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49 tablettát tartalmaz.

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49×1 tablettát tartalmaz.

20 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 14 tablettát tartalmaz.
Önmagában nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/055

98 tabletta (2×49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

EU/1/11/686/050

98 tabletta (2×49×1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)

EU/1/11/686/051

280 tabletta (20×14, PVC/PCTFE buboréksomagolás)

EU/1/11/686/056

280 tabletta (20×14, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49 tablettás csomagolás).
280 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (20 darab 14 tablettás csomagolás).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/686/055

98 tabletta (2×49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

EU/1/11/686/050

98 tabletta (2×49×1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)

EU/1/11/686/051

280 tabletta (20×14, PVC/PCTFE buboréksomagolás)

EU/1/11/686/056

280 tabletta (20×14, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)
CSAK A NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PCTFE)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilamlo 300 mg/10 mg tableta
Aliszkiren/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmtabletta
Rasilamlo 150 mg/10 mg filmtabletta
Rasilamlo 300 mg/5 mg filmtabletta
Rasilamlo 300 mg/10 mg filmtabletta
Aliszkiren/amlodipin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Rasilamlo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rasilamlo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rasilamlo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rasilamlo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rasilamlo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Rasilamlo?

A Rasilamlo két, aliszkirennek és amlodipinnek nevezett hatóanyagot tartalmaz. Mindkét hatóanyag segít beállítani a magas vérnyomást (hipertónia).

Az aliszkiren egy renin-gátló. Csökkenti a szervezet által termelt angiotenzin-II mennyiségét. Az angiotenzin-II összehúzza az ereket, ami emeli a vérnyomást. Az angiotenzin-II mennyiségének csökkentése lehetővé teszi az erek ellazulását, ami csökkenti a vérnyomást.

Az amlodipin a kalciumcsatorna-blokkolókként ismert gyógyszerek csoportjába tartozik, ami segít beállítani a magas vérnyomást. Az amlodipin tágítja és ellazítja az ereket, ezáltal csökken a vérnyomás.

A magas vérnyomás fokozza a szív és az artériák terhelését. Amennyiben ez hosszú időn keresztül fennáll, károsíthatja az agy, szív és vesék ereit, és ez agyvérzést, szívelégtelenséget, szívrohamot vagy veseelégtelenséget okozhat. A vérnyomás normális szintre történő csökkentésekor ezen rendellenességek kialakulásának a kockázata is csökken.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Rasilamlo?

A Rasilamlo-t az olyan felnőtt betegek magas vérnyomásának kezelésére alkalmazzák, akiknek a vérnyomása az önmagában adott aliszkirennel vagy amlodipinnel nem állítható be megfelelően.

2. Tudnivalók a Rasilamlo szedése előtt

Ne szedje a Rasilamlo-t

- ha allergiás az aliszkirenre vagy az amlodipinre, a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy más dihidropiridin-származékot tartalmazó gyógyszerekre (kalciumcsatorna-blokkolókként ismertek).
- ha alábbi típusú angioödémája (nehezen kapott levegőt vagy nehezen nyelt, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagadt) volt:
 - aliszkiren hatóanyagú gyógyszer szedésekor kialakult angioödéma
 - örökletes angioödéma
 - ismeretlen eredetű angioödéma
- ha terhessége 3-9. hónapjában van,
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ciklosporin (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer)
 - itrakonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer)
 - kinidin (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer)
- ha Ön cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése és a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - egy angiotenzin-konvertáló enzim gátló (például enalapril, lizinopril, ramipril), vagy
 - egy angiotenzin II-receptor gátló (például valzartán, telmizartán, irbezartán).
- ha a beteg 2 évesnél fiatalabb.
- ha nagyon alacsony a vérnyomása,
- ha sokkos állapotban van, beleértve a szív eredetű sokkot is,
- ha aortabillentyű szűkülete van (aortasztenózis),
- ha egy heveny szívroham után szívelégtelensége van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, ne szedje a Rasilamlo-t, és beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rasilamlo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha hány vagy hasmenése van, vagy vízajtót szed (a termelődő vizelet mennyiségét növelő gyógyszer),
- ha már volt angioödémája (nehezen kap levegőt vagy nehezen nyel, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagad). Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a Rasilamlo szedését, és forduljon kezelőorvosához.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - egy angiotenzin-konvertáló enzim gátló (például enalapril, lizinopril, ramipril), vagy
 - egy angiotenzin II-receptor gátló (például valzartán, telmizartán, irbezartán).
- ha cukorbeteg (magas a vércukorszintje),
- ha szívbetegségben szenved,
- ha alacsony sótartalmú étrendet tart,
- ha a vizeletürítése 24 órán vagy még hosszabb időn keresztül észrevehetően lecsökkent, ha súlyos vesebetegsége van (pl. művesekezésre van szüksége) vagy a veséje vérellátását biztosító verőerek beszűkültek vagy elzáródtak,
- ha károsodott a veseműködése, kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja, hogy a Rasilamlo alkalmas-e az Ön számára, és az Ön gondos megfigyelése mellett dönthet,

- ha májbetegségben szenved (beszűkült májműködés),
- ha veseartéria szűkülete van (egyik vagy mindkét vese ereinek szűkülete),
- ha súlyos pangásos szívelégtelensége van (egy olyan típusú szívbetegség, ahol a szív nem képes elegendő vért pumpálni a szervezetbe).

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje a Rasilamlo-t” pontban szereplő információkat.

Gyermekek és serdülők

A Rasilamlo felnőtteknél alkalmazható.

A Rasilamlo-t a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig tilos gyermekeknél alkalmazni. Nem alkalmazható 2 éves kort már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél, és nem javasolt az alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél, 6 éves kor feletti, de 18 évesnél fiatalabb korig.

Idősek

A 65 éves vagy idősebb betegek többsége számára az aliszkiren 300 mg-os adagja nem mutat további előnyt a vérnyomás csökkentésében a 150 mg-os adaghoz képest.

Egyéb gyógyszerek és a Rasilamlo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- egy angiotenzin II-receptor gátló vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim gátló (Lásd még a „Ne szedje a Rasilamlo-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).
- a vérnyomás csökkentésére alkalmazott gyógyszerek, vízajtók (a termelődő vizelet mennyiségét növelő gyógyszerek), különösen a kálium megtakarító gyógyszerek, a káliumpótlók, a káliumot tartalmazó sópótlók vagy a heparin,
- ketokonazol, egy, a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- verapamil (a vérnyomás csökkentésére, a szívritmus szabályozására vagy az angina pectorisz kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amelyek a fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok,
- amiodaron, egy, a szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- atorvasztatin, egy, a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- furoszemid vagy toraszemid, a vízajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak,
- görcsroham kialakulását gátló gyógyszerek (epilepsziaellenes szerek) (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, foszfenitoin, primidon),
- rifampicin, egy, a fertőzések megelőzésére vagy kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*), egy, a hangulat javítására alkalmazott gyógynövény-készítmény,
- nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok, a fájdalomcsillapító gyógyszerek bizonyos csoportja) (különösen 65 évnél idősebb betegek esetében alkalmazva)
- diltiazem, egy, a szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- ritonavir, egy, a vírusfertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia a gyógyszer adagját és/vagy egyéb óvintézkedéseket kell tennie, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- furoszemid vagy toraszemid, a vízajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak
- a fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a ketokonazol.

A Rasilamlo egyidejű bevétele étellel és itallal

Kerülje ezen gyógyszer egyidejű bevitelét gyümölcslevekkel és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal (beleértve a gyógynövény teákat is).

Terhesség

Ne vegye be ezt a gyógyszert, ha terhes (lásd a Ne szedje a Rasilamlo-t című részt). Ha terhes lesz a gyógyszer szedése mellett, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és tájékoztassa kezelőorvosát. Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa rendszerint azt tanácsolja majd Önnek, hogy hagyja abba a Rasilamlo szedését a tervezett terhesség előtt, és a Rasilamlo helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani. A Rasilamlo alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, amikor több mint 3 hónapos terhes, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha gyermeket szoptat vagy nemsokára szoptatni kezd. Szoptató anyák számára nem javasolt a Rasilamlo-kezelés, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne, különösen, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az amlodipintől (a Rasilamlo egyik hatóanyaga), szédülhet és álmos lehet. Ha ezeket a tüneteket észleli, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen szerszámokat vagy gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Rasilamlo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje, és ne lépje túl a javasolt adagot. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Rasilamlo szokásos adagja naponta egy tablettá.

A vérnyomásra gyakorolt hatás 1 héten belül észlelhető, és a maximális hatás a 4. hét körül alakul ki. Ha a vérnyomása 4-6 hét után nem rendeződik, akkor kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszer adagját.

Az alkalmazás módja

A tablettát egészben, kevés vízzel vegye be. Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Kerülje ezen gyógyszer egyidejű bevitelét gyümölcslevekkel és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal (beleértve a gyógynövény teákat is). A kezelés során kezelőorvosa módosíthatja az Ön gyógyszeradagját a vérnyomásában bekövetkezett változástól függően.

Ha az előírtnál több Rasilamlo-t vett be

Ha véletlenül túl sok Rasilamlo tablettát vett be, haladéktalanul beszéljen orvosával. Lehet, hogy orvosi ellátásra szorul.

Ha elfelejtette bevenni a Rasilamlo-t

Ha elfelejt bevenni egy adagot ebből a gyógyszerből, pótolja, amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Amennyiben a következő napon jut csak eszébe, hogy elfelejtette bevenni az adagot, akkor csak a következő adagot vegye be a szokásos időben. **Ne** vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két tablettát) a kihagyott tablettá pótlására.

Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, még akkor se, ha jól érzi magát, hacsak kezelőorvosa nem mondja Önnek.

A magas vérnyomásban szenvedő emberek betegségüknek gyakran semmilyen tünetét nem észlelik. Sokan közülük teljesen jól érezhetik magukat. A lehető legjobb eredmények elérése és a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében nagyon fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan az orvos utasításainak megfelelően szedje. Akkor is jelentkezzen a megbeszélte kontrollvizsgálatra orvosánál, ha jól érzi magát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Rasilamlo-kezelés kezdetén az alacsony vérnyomás következtében ájulás és/vagy szédülés jelentkezhet. Ha ezeket észleli, **azonnal** szóljon kezelőorvosának!

Két hatóanyag bármilyen kombinációja esetén az egyes összetevőkkel járó mellékhatások nem zárhatók ki. A Rasilamlo egyik vagy mindkét hatóanyaga (aliskiren és amlodipin) mellett korábban már jelentett és alább felsorolt mellékhatások a Rasilamlo alkalmazása mellett is előfordulhatnak.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek:

Néhány beteg az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalta. **Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik előfordul Önnél, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Súlyos bőrreakciók (toxikus epidermális nekrozis és/vagy szájnyálkahártya reakciók - vörös bőr, az ajkak, a szem vagy a szájnyálkahártya felhólyagosodása, hámló bőr, láz) *(nem gyakori: 100 emberből legfeljebb 1 esetben jelentkezhet).*
- Súlyos allergiás reakció, mely például a kiütés, viszketés, az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása, nehezített légzés, szédülés tüneteivel jár *(ritka: 1000 emberből legfeljebb 1 esetben jelentkezhet).*
- Hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet vagy a bőr és a szemek sárgasága (májbetegség tünete) *(gyakoriság nem ismert).*

Egyéb mellékhatások közé tartozhatnak:

Gyakori (10 emberből legfeljebb 1 esetben jelentkezhet):

- alacsony vérnyomás
- duzzanat, beleértve a kezek, a bokák vagy a lábak duzzanatát (perifériás ödéma)
- hasmenés
- ízületi fájdalom (artralgia)
- magas káliumszint a vérben
- szédülés
- álmoság
- fejfájás
- hóhullámok
- hasi fájdalom
- hányinger
- fáradtság
- palpáció (szívdobogásérzés)

Nem gyakori (100 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet):

- bőrkiütés (ez allergiás reakciók vagy az angioödéma tünete is lehet – lásd alább, a „ritka” mellékhatásoknál)
- vesebetegség, beleértve a heveny veseelégtelenséget (súlyosan lecsökkent vizelettermelés)
- súlyos bőrreakciók (toxikus epidermális nekrozis és/vagy szájnyálkahártya reakciók - vörös bőr, az ajak, a szem vagy a szájnyálkahártya felhólyagosodása, hámló bőr, láz)
- köhögés
- viszketés
- kiütés (beleértve a viszkető kiütést és csalánkiütést)
- emelkedett májenzim értékek
- álmatlanság
- hangulatváltozások (beleértve a szorongást is)
- depresszió
- remegés
- ízérezésvizavar
- hirtelen kialakuló, átmeneti tudatvesztés
- a bőrérzékelés csökkenése
- bizsergés vagy zsibbadás
- látászavar (beleértve a kettóslátást)
- fülcsengés
- légszomj
- orrfolyás
- hányás
- étkezés után jelentkező, kellemetlen hasi érzés
- a székletürítési rend megváltozása (beleértve a hasmenést és székrekedést)
- szájszárazság
- hajhullás
- bíborszínű foltok a bőrön
- a bőr elszíneződése
- fokozott verejtékezés
- a test egészére kiterjedő bőrkiütés
- izomfájdalom
- izomgörcsök
- hátfájás
- vizeleti zavarok
- éjszakai vizeletürítés
- gyakori vizeletürítés
- impotencia
- az emlők megnagyobbodása férfiaknál
- mellkasi fájdalom
- gyengeség
- fájdalom
- rossz közérzet
- a testtömeg növekedése
- a testtömeg csökkenése

Ritka (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet):

- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció)
- allergiás reakciók (túlérzékenység) és angioödéma (ezek tünetei közé tartozhat a nehezített légzés vagy nyelés, a kiütés, a viszketés, a csalánkiütés, valamint az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása, a szédülés)
- emelkedett kreatininszint a vérben
- bőrpír (eritéma)
- zavartság

Nagyon ritka (10 000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet):

- alacsony fehérvérsejtszám és vérlemezkeszám
- magas vércukorszint
- fokozott izomfeszesség és izomnyújtási képtelenség
- a kéz- vagy lábujjak égő érzésével járó zsibbadás vagy bizsergés
- szívroham
- szívritmuszavar
- az erek gyulladása
- erős felhasi fájdalom
- a gyomornyálkahártya gyulladása
- a fogíny vérzése, érzékenysége és túlburjánzása
- májgyulladás
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények
- a bőr kivörösödésével és hámlásával járó bőrreakció, az ajkak, a szemek vagy a száj felhólyagosodása
- száraz bőr, bőrkiütés, viszkető bőrkiütés
- pikkelyekkel vagy hámlással járó bőrkiütés
- bőrkiütés, vörös bőr, az ajkak a szemek vagy a száj felhólyagosodása, hámló bőr, láz
- elsősorban az arc és a garat feldagadása
- a bőr napfényel szembeni fokozott érzékenysége

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- forgó jellegű szédülés
- alacsony nátriumszint a vérben

Ha ezek közül bármelyik súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát. Lehet, hogy abba kell hagynia a Rasilamlo szedését.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rasilamlo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rasilamlo

- A Rasilamlo 150 mg/5 mg filmtabletta 150 mg aliszkirent (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 5 mg amlodipint tartalmaz (amlodipin-bezilát formájában). Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).
- A Rasilamlo 150 mg/10 mg filmtabletta 150 mg aliszkirent (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 10 mg amlodipint tartalmaz (amlodipin-bezilát formájában). Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum és sárga vas-oxid (E172).
- A Rasilamlo 300 mg/5 mg filmtabletta 300 mg aliszkirent (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 5 mg amlodipint tartalmaz (amlodipin-bezilát formájában). Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum és sárga vas-oxid (E172).
- A Rasilamlo 300 mg/10 mg filmtabletta 300 mg aliszkirent (aliszkiren-hemifumarát formájában) és 10 mg amlodipint tartalmaz (amlodipin-bezilát formájában). Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hipromellóz, makrogol, talkum és sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Rasilamlo külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Rasilamlo 150 mg/5 mg filmtabletta világossárga, mindkét oldalán domború, ovális, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „T2”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

A Rasilamlo 150 mg/10 mg filmtabletta sárga, mindkét oldalán domború, ovális, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „T7”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

A Rasilamlo 300 mg/5 mg filmtabletta sötétsárga, mindkét oldalán domború, ovális, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „T11”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

A Rasilamlo 300 mg/10 mg filmtabletta barnásárga, mindkét oldalán domború, ovális, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „T12”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

A Rasilamlo 14, 28, 56 vagy 98 tablettát (naptáros buboréksomagolásban), 30 vagy 90 tablettát (a szokásos buboréksomagolásban) és 56×1 tablettát (adagonként perforált buboréksomagolásban) tartalmazó csomagolásban kapható.

98 tablettát (2 darab 49 tablettás kiszerelés) és 280 tablettát (20 darab 14 tablettás csomagolás) naptáros buboréksomagolásban és 98×1 tablettát (2 darab 49×1 tablettás kiszerelés) adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK FELTÉTELEI MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciái kockázatértékelő bizottságnak (PRAC) az aliszkirenre / aliszkirenre, amlodipinre / aliszkirenre, hidroklorotiazidra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A forgalomba hozatalt követően az adatbázisokból a „hyponatraemiára” vonatkozóan a jelentési időszak alatt jelentett számos súlyos és nem súlyos, gyógyszer okozta mellékhatás olyan aggályt vetett fel, ami ahhoz vezetett, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja egy összesített felülvizsgálatot nyújtott be. Az összesített felülvizsgálat során 187 esetet kerestek vissza, amelyből 57 megfelelően volt dokumentálva, és ezek közül 8 esetben az oki összefüggés nem volt kizárható. Három további esetben, ahol a súlyos hyponatraemia neurológiai tünetekkel, például agyi oedemával vagy súlyos zavartsággal és cerebrális oedemával társult, az oki összefüggést szintén nem lehetett kizárni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta 1407, „dyspnoés” eset elemzését is, akik közül 13-nál pozitív eredményt adott a gyógyszer elhagyása (dechallenge), és három esetben pozitív eredményt hozott a gyógyszer ismételt adása (rechallenge). A PRAC a *dechallenge* és *rechallenge* eseteket fontos oki összefüggést mutató információnak tartotta, ami hozzájárul a biztonságossági szignál megerősítéséhez.

Ezért az aliszkirenre / aliszkirenre, amlodipinre / aliszkirenre, hidroklorotiazidra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok tekintetében a PRAC azon a véleményen volt, hogy a kísérőirat módosítása indokolt. A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély feltételei módosításának indoklása

Az aliszkirenre / aliszkirenre, amlodipinre / aliszkirenre, hidroklorotiazidra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP megállapította, hogy az aliszkiren / aliszkiren, amlodipin / aliszkiren, hidroklorotiazid hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek a módosítását javasolja.