

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (*Aliskirenum*) (hemifumarato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (*Amlodipinum*) (besilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai geltonos spalvos, išgaubta, ovali, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „T2“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rasilamlo skiriamas pirminei arterinei hipertenzijai gydyti suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik aliskirenu arba amlodipinu, reguliuojamas nepakankamai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Rasilamlo dozė yra viena tabletė per parą.

Antihipertenzinis poveikis pasireiškia per vieną savaitę, o stipriausias poveikis stebimas maždaug po 4 savaitių. Jeigu po 4–6 savaitių nuo gydymo pradžios kraujospūdis nesureguliuojamas, vaisto dozė galima didinti iki didžiausios 300 mg aliskireno/10 mg amlodipino dozės. Vaisto dozė turi būti parenkama individualiai ir koreguojama pagal klinikinį paciento atsaką.

Rasilamlo galima skirti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, išskyrus kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) cukriniu diabetu sergantiems pacientams arba esant inkstų funkcijos sutrikimui (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas pacientams, kurių kraujospūdis, gydant aliskireno arba amlodipino monoterapija, reguliuojamas nepakankamai

Rasilamlo 150 mg/5 mg gali būti skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik 150 mg aliskireno arba 5 mg amlodipino, reguliuojamas nepakankamai.

Pacientams, kuriems vartojant vieną iš kurių nors vaisto sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų pasireiškia nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių ribojamas dozės pasirinkimas, norint pasiekti panašų kraujospūdžio sumažėjimą galima keisti gydymą į Rasilamlo, kurio sudėtyje yra mažesnė tos veikliosios medžiagos dozė.

Prieš pradėdant gydyti sudėtinu vaistiniu preparatu (fiksotų dozių deriniu), gali būti rekomenduojama individualiai titruoti kiekvienos iš veikliųjų medžiagų dozę. Kai kliniškai tinkama ir suderinama su anksčiau nurodytomis dozavimo rekomendacijomis, galima apsvarstyti ir vietoje monoterapijos iš karto skirti gydymą sudėtinu vaistiniu preparatu.

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG yra, atitinkamai, 89-60 ml/min/1,73 m² arba 59-30 ml/min/1,73 m²), pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Rasilamlo nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <30 ml/min/1,73 m²).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Amlodipino dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nebuvo nustatytos. Amlodipino farmakokinetika nebuvo tirta esant sunkiems kepenų funkcijos sutrikimams, todėl Rasilamlo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas.

Senyvi asmenys (65 metų ir vyresni)

Rasilamlo vartojimo patirties, ypač 75 metų ir vyresniems pacientams, yra nedaug. Todėl šiems pacientams vaisto reikia skirti ypač atsargiai. Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė senyviems pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Vaikų populiacija

Rasilamlo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Rasilamlo draudžiama vartoti vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų, taip pat šio vaistinio preparato neturi vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kadangi yra abejonių dėl saugumo, susijusių su galima per didele aliskireno ekspozicija (žr. 4.3, 4.4, 5.2 ir 5.3 skyrius).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu. Rasilamlo reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Reikia vengti kartu vartoti vaisių sulčių ir (arba) gėrimų su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas) (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba kitiems dihidropiridino dariniams.
- Anksčiau pasireiškusi angioneurozinė edema vartojant aliskireną.
- Paveldima arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Aliskireno negalima skirti kartu su ciklosporinu ir itrakonazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, ir kitais stipriais P-gp inhibitoriais (pvz., chinidinu) (žr. 4.5 skyrių).
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG <60 ml/min/1,73 m²), Rasilamlo negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo skilvelio išstumiamo kraujo takų obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenoze).
- Po ūminio miokardo infarkto pasireiškęs hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas.
- Vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Rasilamlo reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir vartojant kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų, dėl per daug sumažėjusio kraujospūdžio išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergantiems pacientams gali pasireikšti miokardo infarktas ar insultas.

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusių hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant šią sistemą veikiančių vaistinių preparatų derinius (žr. 5.1 skyrių). Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant aliskireno ir AKF inhibitorių arba ARB derinį. Vis dėlto, jei dvigubas slopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas ir kraujospūdį.

Širdies nepakankamumas

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateiityje bei mirtingumo riziką.

Duomenų apie aliskireno vartojančių pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas, sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumą nuo šių ligų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Aliskireno reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumas ir kurie gydomi furozemidu ar torazemidu (žr. 4.5 skyrių).

Simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika

Pradėjus skirti gydymą Rasilamlo toliau išvardytais atvejais gali pasireikšti simptominė hipotenzija:

- kai pacientų organizme yra žymus skysčių tūrio trūkumas arba kai pacientų organizme yra druskų trūkumas (pvz. vartojantiems dideles diuretikų dozes) arba
- kai aliskireno vartojama kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais.

Prieš pradėdant skirti Rasilamlo, būtina koreguoti skysčių tūrio ar druskų trūkumą organizme, arba pradėti gydyti reikia labai atidžiai stebint pacientų būklę. Neilgos trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu Rasilamlo skiriant nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, hipotenzijos pasireiškimo dažnis buvo nedidelis (0,2 %).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu aliskireno poveikis nebuvo tirtas hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino koncentracija serume $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija.

Rasilamlo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Rasilamlo, kaip ir kitų renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydytiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o ši poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinikiška praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o AUC rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos. Rasilamlo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, šio vaistinio preparato, kaip ir kitų kraujagysles plečiančiųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Inkstų arterijos stenozė

Apie Rasilamlo skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas aliskireno vartojimo metu šiam vaistiniam preparatui patekus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius (ARB)), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB (žr. 4.8 skyrių).

Būtina laikytis ypatingo atsargumo priemonių pacientams, linkusiems į padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradėdant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia anafilaksinės reakcijos ar angioneurozinė edema, Rasilamlo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Pacientai turi būti informuoti apie tai, kad praneštų gydytojui apie bet kokius galimus alerginių reakcijų požymius, ypač tokius kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, veido, galūnių, akių vokų, lūpų arba liežuvio patinimas. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Vaikų populiacija

Aliskirenas yra *P-glikoproteino* (P-gp) substratas, todėl vaikams, kurių P-gp vaistų pernašos sistema nesubrendusi, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija. Amžiaus, kai pernašos sistema subręsta, apibrėžti negalima (žr. 5.2 ir 5.3 skyrius). Todėl Rasilamlo draudžiama vartoti vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų, taip pat šio vaistinio preparato neturi vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų.

Turima nedaug saugumo duomenų atlikus aliskireno farmakokinetikos tyrimą ir vaistinio preparato skyrus 39 hipertenzija sirgusiems vaikams nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Rasilamlo sąveiką

Rasilamlo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Todėl šiame skyriuje pateikiama informacija, kuri žinoma apie atskirų vaisto sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų sąveiką su kitais vaistiniais preparatais.

Sveikiems savanoriams vartojant aliskireno kartu su amlodipinu, reikšmingų kurios nors veikliosios medžiagos ekspozicijos, nusistovėjus pusiausvyrinės koncentracijos farmakokinetikai (AUC rodiklio), ar didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max} rodiklio) pokyčių nenustatyta.

Informacija apie aliskireno sąveiką

Vartoti negalima kartu su (žr. 4.3 skyrių):

- *Stiprūs P-gp inhibitoriai*

Vaistų vienkartinį dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 mg ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) C_{max} maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir C_{max} atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl, aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių):

- *Vaisių sultys ir gėrimai su augalų ekstraktais*

Vaisių sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Apelsinų arba obuolių sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo, atitinkamai, 62% arba 63%. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl vaisių sulčių sudedamųjų dalių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, vaisių sulčių negalima vartoti kartu su Rasilamlo. Gėrimų su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas) vartojimo įtaka aliskireno absorbcijai neištirta. Tačiau, aliskireno rezorbciją potencialiai slopina junginiai, kurie veikia per organinių anijonų pernašos polipeptidą, ir kurių gausu vaisiuose, daržovėse ir daugelyje kitų augalinių produktų. Todėl gėrimų su augalų ekstraktais, įskaitant vaistažolių arbatas, negalima vartoti kartu su Rasilamlo.

Dviguba RAAS blokada su aliskirenu, ARB arba AKF inhibitoriais

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, ARB ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, insultas, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Atsargiai vartoti kartu:

- *P-gp sąveika*

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonažolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios vaistų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

- *Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai*

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamilu (240 mg), aliskireno AUC padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamilu, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t. y., dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamilu ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

- *Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai*

Vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai.

- *Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)*

NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių vaistinių preparatų, antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems asmenims), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl aliskireno kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

- *Furozemidas ir torazemidas*

Aliskireno skiriant kartu su furozemidu, aliskireno farmakokinetika nepakito, tačiau furozemido ekspozicija sumažėjo 20-30 % (aliskireno poveikis skiriant furozemido į raumenis arba į veną, nebuvo tirtas). Skiriant kartotines furozemido (60 mg per parą) dozes kartu su aliskirenu (300 mg/parą) pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, natrio išsiskyrimas su šlapimu ir šlapimo tūris buvo sumažėjęs per pirmąsias 4 valandas atitinkamai 31 % ir 24 %, lyginant su vartojusiais vien furozemidą. Vidutinis pacientų, kurie buvo gydyti furozemidu ir 300 mg aliskirenu, svoris (84,6 kg), buvo didesnis nei tų pacientų, kurie buvo gydyti vien furozemidu (83,4 kg). Vartojusiems 150 mg per parą aliskireno buvo stebėti mažesni pokyčiai furozemido farmakokinetikai ir veiksmingumui.

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad kartu vartojant aliskireno reikėtų vartoti didesnes torazemido dozes. Žinoma, kad torazemido ekskreciją per inkstus reguliuoja organinių anijonų nešikliai (OAN). Per inkstus išskiriamas tik nedidelis aliskireno kiekis, o šlapime aptinkama tik 0,6 % išgerto aliskireno dozės (žr. 5.2 skyrių). Tačiau nustatyta, kad aliskirenas yra organinių anijonų pernašos polipeptido 1A2 (OAPPIA2) substratas (žr. informaciją apie sąveiką su organinių anijonų pernašos polipeptido (OAPP) inhibitoriais), todėl trukdydamas absorbcijos procesą aliskirenas gali mažinti torazemido ekspoziciją plazmoje.

Pacientams, skiriant kartu aliskireno ir per burną vartojamų furozemido ar torazemido, rekomenduojama stebėti furozemido ar torazemido poveikį pradedant skirti furozemidą, torazemidą arba aliskireną ar keičiant jų dozes, kad būtų išvengta galimo ekstraląstelinio skysčio kiekio ir panašių skysčių pertekliaus organizme būklės (žr. 4.4 skyrių).

- *Varfarinas*

Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

- *Sąveika su maistu*

Maistas (turintis mažai ar daug riebalų) ženkliai sumažina aliskireno absorbciją (žr. 4.2 skyrių). Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad skirtingų maisto ir (arba) gėrimų tipų vartojimas galėtų sukelti papildomą (adityvų) poveikį, tačiau galima šio papildomo poveikio įtaka sumažėjusiam aliskireno biologiniam prieinamumui nebuvo iširta, todėl jos atmesti negalima. Reikia vengti kartu vartoti aliskireno ir vaisių sulčių arba gėrimų su augalų ekstraktais, įskaitant vaistažolių arbatas.

Nėra sąveikos

- Klinikinių aliskireno farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenololiu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

- Aliskireną skiriant kartu metforminu (↓28 %), amlodipinu (↑29 %) arba cimetidinu (↑19 %), aliskireno C_{max} arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pusiausvyrinės aliskireno koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Kartu skiriamas aliskirenas reikšmingai neįtakojo atorvastatino, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl aliskireną skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

- Aliskirenas gali nežymiai mažinti digoksino ir verapamilio biologinį prieinamumą

- *Su CYP450 susijusi vaistų sąveika*

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai veikia ir P-gp. Todėl aliskireno skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. 4.5 skyrių kitą informaciją apie P-gp).

- *P-gp substratai arba silpni inhibitoriai*

Reikšmingos sąveikos su atenololiu, digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pusiausvyrinei aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-gp yra svarbiausias aliskireno biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą.

- *Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. Organic anion transporting polypeptide – OATP) inhibitoriai*

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su vaisių sultimis).

Informacija apie amlodipino sąveiką

Kitų vaistinių preparatų poveikis amlodipinui

Vartoti atsargiai kartu su:

- *CYP3A4 inhibitoriais*

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamilu ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

- *CYP3A4 induktoriais*

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

- *Greipfrutais ar greipfrutų sultimis*

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

- *Dantrolenu (infuzija)*

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Amlodipino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

- Kraujospūdį mažinantis amlodipino poveikis sustiprina kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų kraujospūdį mažinantį poveikį.
- Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %, lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Sąveikos nenustatyta

- Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų metu nenustatyta amlodipino poveikio atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris bei vyrų ir moterų kontracepcija

Rasilamlo skiriančios sveikatos priežiūros specialistai turi įspėti vaisingo amžiaus moteris apie galimą vaisto vartojimo riziką nėštumo metu. Kadangi Rasilamlo negalima vartoti planuojančioms pastoti moterims, prieš planuojamą nėštumą vaistą joms reikia keisti kitokiais tinkamais antihipertenziniais vaistiniais preparatais.

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų, aliskireno negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Amlodipino vartojimo nėštumo metu saugumas neištirtas. Su žiurkėmis atlikti tyrimai toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, išskyrus tai, kad skiriant 50 kartų didesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui buvo nustatytas vėlesnis atsivedimas ir pailgėjęs atsivedimo laikotarpis (žr. 5.3 skyrių). Vaisto vartoti nėštumo metu rekomenduojama tik tuomet, kai nėra saugesnės alternatyvos ir kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Rasilamlo negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. Rasilamlo draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu gydymo metu moteris pastoja, Rasilamlo vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar aliskireno ir (arba) amlodipino išsiskiria į motinos pianą. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pianą.

Kadangi informacijos apie tai, ar aliskireno ir amlodipino išsiskiria į žindyvės ar gyvūnų pianą, nepakanka, negalima atmesti galimo pavojaus naujagimiui ar kūdikiui. Todėl moterims žindymo laikotarpiu Rasilamlo vartoti nerekomenduojama.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Rasilamlo.

Vaisingumas

Vartojant Rasilamlo klinikinių duomenų apie vaisingumą nėra.

Kai kuriems kalcio kanalų blokatorių vartojusiems pacientams nustatyta grįžtamų biocheminių spermatozoidų galvučių pokyčių, dėl kurių gali sutrikti apvaisinimas. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Skiriant aliskireno iki 250 mg/kg kūno svorio per parą dozę žiurkių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant Rasilamlo retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

Amlodipinas gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu amlodipino vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas tinkamai reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Toliau pateikti Rasilamlo saugumo duomenys pagrįsti klinikinių Rasilamlo tyrimų metu gauta informacija ir žinomais atskirų veikliųjų medžiagų, aliskireno ir amlodipino, saugumo duomenimis. Informacijos apie Rasilamlo saugumo duomenis 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

Dažniausios Rasilamlo sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra hipotenzija ir periferinė edema. Vartojant Rasilamlo, gali pasireikšti kuriai vienai Rasilamlo veikliajai medžiagai (aliskirenui ar amlodipinui) būdingų nepageidaujamų reakcijų, kurios išvardytos lentelėje pateiktame nepageidaujamų reakcijų sąrašė.

Lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį (pirmiausia nurodant dažniausias), naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Toliau pateiktoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant Rasilamlo arba taikant monoterapiją viena iš dviejų veikliųjų medžiagų, arba vartojant abi veikliąsias medžiagas. Jei nepageidaujamos reakcijos pastebėtos vartojant daugiau nei vieną sudėtinio preparato sudėtyje esančią veikliąją medžiagą, toliau pateiktoje lentelėje nurodytas didžiausias pasireiškimo dažnis.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Leukopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Imuninės sistemos sutrikimai	
Reti	Anafilaksinės reakcijos ^a , padidėjusio jautrumo reakcijos ^a
Labai reti	Alerginės reakcijos ^{am}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti	Hiperglikemija ^{am}
Psichikos sutrikimai	
Nedažni	Nemiga ^{am} , nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą) ^{am} , depresija ^{am}
Reti	Sumišimas ^{am}
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Mieguistumas ^{am} , galvos skausmas (ypač gydymo pradžioje) ^{am}
Nedažni	Tremoras ^{am} , skono pojūčio sutrikimas ^{am} , apalpinimas (sinkopė) ^{am} , hipestezija ^{am} , parestezija ^{am}
Labai reti	Raumenų tonuso padidėjimas ^{am} , periferinė neuropatija ^{am}
Akių sutrikimai	
Nedažni	Regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi) ^{am}
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni	Ūžesys ^{am}
Dažnis nežinomas	Svaigulys ^a
Širdies sutrikimai	
Dažni	Svaigulys ^{a,am} , palpitacija ^{a,am} , periferinė edema ^{c,a,am*}
Labai reti	Miokardo infarktas ^{am} , širdies ritmo sutrikimai (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą) ^{am}
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Veido ir kaklo paraudimas ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
Labai reti	Vaskulitas ^{am}
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni	Dusulys ^{a,am} , rinitas ^{am} , kosulys ^{a,am}
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni	Viduriavimas ^a , pilvo skausmas ^{am} , pykinimas ^{a,am}
Nedažni	Vėmimas ^{a,am} , dispepsija ^{am} , sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą) ^{am} , burnos sausmė ^{am}
Labai reti	Pankreatitas ^{am} , gastritas ^{am} , dantenu hiperplazija ^{am}

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai reti	Hepatitis ^{a,am} , gelta ^{a,am} , padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (daugiausia susijęs su cholestaze) ^{am}
Dažnis nežinomas	Sutrikusi kepenų veikla ^{a,**} , kepenų nepakankamumas ^{a,***}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni	Sunkios odos reakcijos įskaitant <i>Stevens-Johnson</i> sindromą ^a , toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ^a , burnos gleivinės reakcijos ^a , bėrimas ^{a,am} , niežėjimas ^{a,am} , dilgėlinė ^{a,am} , plaukų slinkimas ^{am} , purpura ^{am} , odos išblyškimas ^{am} , sustiprėjęs prakaitavimas ^{am} , egzantema ^{am}
Reti	Angioneurozinė edema ^a , eritema ^a
Labai reti	Daugiaformė eritema ^{am} , eksfoliacinis dermatitas ^{am} , <i>Stevens-Johnson</i> sindromas ^{am} , Kvinkės edema ^{am} , padidėjęs jautrumas šviesai ^{am}
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	Artralgija ^{a,am} , čiurnų patinimas ^{am}
Nedažni	Raumenų skausmas ^{am} , raumenų mėšlungis ^{am} , nugaros skausmas ^{am}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Ūminis inkstų nepakankamumas ^a , inkstų funkcijos sutrikimas ^a , šlapinimosi sutrikimas ^{am} , nikturija ^{am} , padažnėjęs šlapinimasis ^{am}
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni	Impotencija ^{am} , ginekomastija ^{am}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Nuovargis ^{am}
Nedažni	Krūtinės ląstos skausmas ^{am} , astenija ^{am} , skausmas ^{am} , bendras negalavimas ^{am}
Tyrimai	
Dažni	Hiperkalemija ^a
Nedažni	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ^a , padidėjęs kūno svoris ^{am} , sumažėjęs kūno svoris ^{am}
Reti	Hemoglobino kiekio sumažėjimas ^a , hematokrito sumažėjimas ^a , padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^a
Dažnis nežinomas	Hiponatremija ^a

^c Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant Rasilamlo;

^a Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant aliskireno monoterapiją;

^{am} Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant amlodipine monoterapiją;

* Periferinė edema yra žinoma amlodipino sukeliama nepageidaujama reakcija, jos pasireiškimas priklauso nuo vaisto dozės; taip pat gauta pranešimų apie šio sutrikimo pasireiškimą aliskireno vartojimo metu šiam vaistui patekus į rinką. Dažniausia klinikinių tyrimų metu pasireiškusi Rasilamlo sukelta nepageidaujama reakcija buvo periferinė edema, kurios pasireiškimo dažnis buvo toks pat ar mažesnis kaip vartojant atitinkamą amlodipino dozę, tačiau didesnis nei vartojant aliskireno;

**Pavieniai sutrikusios kepenų veiklos atvejai, kurie pasireiškė klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų nuokrypiais, rodančiais žymesnius kepenų funkcijos sutrikimus;

***Įskaitant vieną pranešimą gautą vaistiniam preparatui pasirodžius rinkoje apie „žaibinį kepenų nepakankamumą“, kai negalima atmesti, kad jį sukėlė aliskireno vartojimas.

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Rasilamlo, gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Pateiktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas:

Skiriant aliskireno pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioneurozinė edema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar į angioneurozinę edemą panašių simptomų (veido, lūpų, gerklės ir (arba) liežuvio patinimo) pasireiškimo atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daugeliui šių pacientų jau anksčiau buvo pasireiškę angioneurozinė edema ar į angioneurozinę edemą panašių simptomų, kurie kai kuriais atvejais buvo susiję su kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų (įskaitant RAAS blokatorių [AKF inhibitorių ar ARB]) vartojimu.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant ir anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Pasireiškus bet kokiems į padidėjusio jautrumo reakciją ar angioneurozinę edemą panašioms simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgelinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, pasireiškus svaiguliui), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Vaistui esant rinkoje, buvo gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų funkcijos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant aliskireno įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito retai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, aliskirenas kliniškai reikšmingai neįtakėjo bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, trigliceridų ir gliukozės nevalgius bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, pvz., AKF inhibitorių ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusio kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiančios preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinike praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume.

Vaikų populiacija

Remiantis ribotais vaisto saugumo savybių duomenimis, gautais atlikus farmakokinetikos tyrimą aliskireno skiriant 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams, tikėtina, kad vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas bus panašūs į nepageidaujamų reakcijų pobūdį hipertenzija sergantiems suaugusiesiems. Kaip ir vartojant kitų RAAS blokatorių, aliskirenu gydomiems vaikams galvos skausmas yra dažnas nepageidaujamas reiškinys.

Amlodipinas

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Patirties apie Rasilamlo perdozavimo atvejus nėra. Labiausia tikėtina, kad perdozavus Rasilamlo dėl antihipertenzinio aliskireno ir amlodipino poveikio pasireiškė hipotenzija.

Perdozavus aliskireno, labiausia tikėtina, kad dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireiškė hipotenzija.

Turimi duomenys rodo, kad stipriai perdozavus amlodipino, gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Perdozavus amlodipino, pasireiškė ryškios ir galimai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos atvejų, įskaitant mirtį lėmusio šoko atvejus.

Gydymas

Jei perdozavus Rasilamlo pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominį gydymą.

Perdozavus amlodipino ir pasireiškus kliniškai reikšmingai hipotenzijai, būtina taikyti aktyvias širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą palaikančias priemones, t. y., dažnai stebėti širdies ir kvėpavimo funkcijas, pakelti galūnes, kontroliuoti cirkuliuojančių skysčių tūrį ir šlapimo išskyrimą.

Kraujagyslių tonusui ir kraujospūdžiui atstatyti gali būti naudinga skirti vazokonstriktorių tais atvejais, kai jų vartoti nėra kontraindikacijų. Poveikiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gliukonato.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas skrandžio plovimas. Nustatyta, kad sveikiems savanoriams praėjus ne daugiau kaip 2 valandoms po 10 mg amlodipino dozės pavartojimo išgėrus aktyvintosios anglies, sumažėjo amlodipino absorbcijos greitis.

Kadangi amlodipinas stipriai susijungia su plazmos baltymais, nesitikima, kad perdozavimo atveju galėtų būti naudingos dializės procedūros.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (<2 % geriamojo vaistinio preparato klirenso). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys preparatai, renino inhibitoriai, ATC kodas – C09XA53

Rasilamlo sudėtyje yra dvi veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios ir viena kitą papildančios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti: aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių grupei, o amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių grupei.

Rasilamlo

Sudėtinis gydymas aliskirenu ir amlodipinu pagrįstas šių dviejų vaistinių preparatų poveikiu skirtingoms, tačiau viena kitą papildančioms sistemoms, kurios reguliuoja kraujospūdį. Kalcio kanalų blokatoriai apsaugo nuo kalcio jonų patekimo į kraujagyslių sienelėse esančių lygiųjų raumenų ląsteles, todėl apsaugo nuo šių ląstelių susitraukimo ir kraujagyslių susiaurėjimo. Renino inhibitoriai slopina renino fermentinį aktyvumą, todėl blokuoja angiotenzino II, svarbiausios veikliosios renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) medžiagos, susidarymą. Angiotenzinas II sukelia kraujagyslių susiaurėjimą ir natrio bei vandens reabsorbciją. Taigi, amlodipinas tiesiogiai slopina kraujagyslių susiaurėjimą ir mažina kraujagyslių pasipriešinimą, o aliskirenas, kontroliuodamas angiotenzino II susidarymą, taip pat gali slopinti kraujagyslių susiaurėjimą, tačiau papildomai keičia vandens ir natrio pusiausvyrą tokiu būdu, kuris reikalingas normotenzinei būklei palaikyti. Dėl jungtinio aliskireno ir amlodipino poveikio šiems dviems centriniams kraujospūdį reguliuojantiems veiksniais (kraujagyslių susiaurėjimui ir nuo RAAS priklausančiam hipertenziniam veikimui) pasireiškia veiksmingesnis antihipertenzinis poveikis nei skiriant monoterapiją.

Rasilamlo poveikis buvo tirtas kelių veikliuoju preparatu ir placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bei ilgalaikių klinikinių tyrimų metu; šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 5 570 hipertenzija sergančių pacientų, kuriems buvo lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija (diastolinis kraujospūdis buvo tarp 90 mmHg ir 109 mmHg).

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių kraujospūdžio nereguliavo vienos iš sudėtinių medžiagų monoterapija, kartą per parą paskyrus Rasilamlo, pasireiškė nuo dozės priklausomas kliniškai reikšmingas tiek sistolinio, tiek diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas.

Skiriant pacientams, kurių kraujospūdžio pakankamai nereguliavo aliskireno arba amlodipino monoterapija, po vienos savaitės trukmės gydymo Rasilamlo kraujospūdis sumažėjo labiau nei skiriant monoterapiją viena iš sudėtinių medžiagų, o stipriausias poveikis pasireiškia po keturių gydymo savaičių.

Klinikinio tyrimo metu, kai 820 atsitiktiniu būdu atrinktų pacientų, kuriems vartojant 300 mg aliskireno kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno ir amlodipino 300 mg/10 mg preparatas, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis jiems vidutiniškai sumažėjo 18,0/13,1 mmHg; šis sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis, nei skiriant 300 mg aliskireno monoterapiją. Skiriant 300 mg/5 mg sudėtinio preparato dozę, taip pat nustatytas statistiškai reikšmingai daugiau sumažėjęs kraujospūdis, nei skiriant 300 mg aliskireno monoterapiją.

584 pacientų pogrupiui 300 mg/5 mg ir 300 mg/10 mg sudėtinio aliskireno ir amlodipino preparato dozių vartojimas papildomai sumažino vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį, atitinkamai, 7,9/4,8 mmHg ir 11,7/7,7 mmHg, lyginant su 300 mg aliskireno poveikiu (šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje (pradinį) arba jo pabaigoje (vertinamosios baigties)).

Klinikinio tyrimo metu, kai 847 atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, kuriems vartojant 10 mg amlodipino kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno ir amlodipino 150 mg/10 mg ir 300 mg/10 mg preparatas, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis jiems vidutiniškai sumažėjo, atitinkamai, 11,0/9,0 mmHg ir 14,4/11,0 mmHg; šis sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis, nei skiriant 10 mg amlodipino monoterapiją. 549 pacientų pogrupiui 300 mg/5 mg ir 300 mg/10 mg sudėtinio aliskireno ir amlodipino preparato dozių vartojimas papildomai sumažino vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį, atitinkamai, 4,0/2,2 mmHg ir 7,6/4,7 mmHg, lyginant su 10 mg amlodipino vartojimu (šių pogrupių sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje).

Tyrimo metu, kai 545 atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, kuriems vartojant 5 mg amlodipino kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno 150 mg/amlodipino 5 mg preparatas, kraujospūdis jiems sumažėjo labiau nei tiems pacientams, kurie toliau vartojo 5 mg amlodipino.

8 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo kontroliuojamo, lygiagrečių grupių, faktominio modelio klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 1 688 atsitiktiniu būdu atrinkti lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantys pacientai, duomenimis, pacientams, kurių pradinis vidutinis kraujospūdis buvo 157,3/99,7 mmHg, skiriant nuo 150 mg/5 mg iki 300 mg/10 mg Rasilamlo dozes, nustatytas nuo dozės priklausomas poveikis, ir vidutinis kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) kliniškai reikšmingai sumažėjo, atitinkamai, nuo 20,6/14,0 mmHg iki 23,9/16,5 mmHg, lyginant su 15,4/10,2 mmHg sumažėjimu 300 mg aliskireno grupėje, 21,0/13,8 mmHg sumažėjimu 10 mg amlodipino grupėje ir 6,8/5,4 mmHg sumažėjimu placebo grupėje. Šie skirtumai, lyginant su placebo grupe ir visomis aliskireno dozėmis, buvo statistiškai reikšmingi. Skiriant sudėtinį preparatą, sumažėjęs kraujospūdis išliko visą 24 valandų trukmės laikotarpį tarp dozių vartojimo. 1 069 pacientų pogrupiui Rasilamlo vartojimas vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino nuo 20,6/13,6 mmHg iki 24,2/17,3 mmHg (šių pogrupių sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje).

Rasilamlo saugumo duomenys buvo tirti iki vienerių metų trukmės tyrimų metu.

Rasilamlo poveikis mirtingumo dėl visų priežasčių ir mirtingumo dėl širdies bei kraujagyslių ligų rodikliams, taip pat sergamumo širdies bei kraujagyslių ligomis rodikliui ir organų taikinių pažeidimui šiuo metu nėra žinomas.

Jau pabaigtų klinikinių tyrimų metu Rasilamlo buvo skirtas daugiau kaip 2 800 pacientų, įskaitant 372 pacientus, kuriems vaisto buvo skirta vienerius metus ar ilgiau. Skiriant iki 300 mg/10 mg Rasilamlo dozes, bendrasis nepageidaujamo poveikio pasireiškimo dažnis buvo panašus, kaip ir skiriant monoterapiją atskiromis sudėtinėmis medžiagomis. Nustatytas nepageidajamų reiškinių pasireiškimo dažnis nerodo kokio nors jų atsiradimo ryšio su pacientų lytimi, amžiumi, kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Nenustatyta naujų nepageidajamų reakcijų, kurios būtų pasireiškusios vartojant būtent Rasilamlo, be jau žinomų su atskirų sudėtinių medžiagų vartojimu susijusių nepageidajamų reakcijų. Dvigubai aklu būdu atlikto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu 1 688 pacientų, kurie sirgo nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija, dėl kliniškai reikšmingų nepageidajamų reiškinių vaisto vartojimą reikėjo nutraukti 1,7 % Rasilamlo vartojusių pacientų, lyginant su 1,5 % placebo grupės pacientų.

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiklus vertojant per burną, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno vartimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kiekį. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys vaistiniai preparatai (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50-80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Hipertenzija

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85-90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Aliskirenas buvo ištirtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Aliskireno monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant ir tam tikrų AKF inhibitorių bei ARB. 12 savaičių skiriant 300 mg aliskireno dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretikų hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretikų HCTZ bei beta adrenoblokatorių atenololiu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Aliskirenas pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su HCTZ.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramiprilu veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusiųjų grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviams (≥ 65 metų) ir labai senyviems pacientams (30 % pacientų buvo ≥ 75 metų) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno dozę, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukėlė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien aliskirenu gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (<1 %) aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, 820 dalyvavusių pacientų, kuriems buvo išeminis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, prie įprastinio gydymo pridėjus aliskireno ir lyginant su placebo, nenustatyta skilvelio remodeliavimo rodiklių pokyčių, kurie vertinami pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolės tūrį.

Bendras mirčių dėl širdies bei kraujagyslių sutrikimų, hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo, pakartotinio miokardo infarkto, insulto ir atgaivinimo po staigios mirties atvejų dažnis buvo panašus aliskireno vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams reikšmingai dažniau nei placebo grupės pacientams pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir sutrikusios inkstų veiklos atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) GFG <60 ml/min/1,73 m²) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąja liga nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugeliui pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jų skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Galutiniai tyrimo rezultatai parodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,097 placebo grupės naudai (95,4 % pasikliautinumo intervalas: 0,987, 1,218, 2-kryptis p = 0,0787). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinų pasireiškimo dažnis (38,2 % lyginant su 30,3 %). Ypatingai padidėjo inkstų funkcijos sutrikimų (14,5 % lyginant su 12,4 %), hiperkalemijos (39,1 % lyginant su 29,0 %), su hipotenzija susijusių reiškinų (19,9 % lyginant su 16,3 %) ir patvirtintų insulto vertinamųjų baigčių (3,4 % lyginant su 2,7 %) pasireiškimo dažnis. Padidėjęs insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakankamumu.

Dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo metu buvo tiriamas 150 mg aliskireno dozės poveikis (jei gerai toleravo, didinta iki 300 mg), skiriant kartu su įprastiniu gydymu 1 639 pacientams su sumažėjusia širdies išstūmimo frakcija hospitalizavimo dėl ūminio širdies nepakankamumo (III-IV funkcinės klasės pagal *NYHA*) metu, kurie buvo hemodinamiškai stabilūs atrankos metu. Pirminė vertinamoji baigtis buvo mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligų ar per 6 mėnesius pakartotinė hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo; antrinės vertinamosios baigtys buvo vertinamos po 12 mėnesių.

Tyrimas neparodė aliskireno naudos, kai buvo skiriama aliskireno kartu su įprastiniu ūminio širdies nepakankamumo gydymu, ir didino širdies ir kraujagyslių nepageidaujamų reiškinų riziką cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Tyrimo rezultatai parodė nereikšmingą aliskireno poveikį, rizikos santykis buvo 0,92 (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,76-1,12; $p = 0,41$, aliskirenas palyginti su placebo). Per 12 mėnesių buvo pranešta apie skirtingą gydymo aliskirenu poveikį bendram mirtingumui priklausomai nuo sergamumo cukriniu diabetu. Pacientų, kurie sirgo cukriniu diabetu pogrupyje rizikos santykis buvo 1,64 placebo naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 1,15-2,33), tuo tarpu rizikos santykis pacientų, kurie nesirgo cukriniu diabetu pogrupyje, buvo 0,69 aliskireno naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,50-0,94); $p = 0,0003$. Padidėjęs hiperkalemijos (20,9 % prieš 17,5%), inkstų nepakankamumo/inkstų sutrikimo (16,6 % prieš 12,1 %) ir hipotenzijos atvejų skaičius (17,1 % prieš 12,6 %), buvo stebėtas aliskireno grupėje lyginant su placebo grupe ir dažniau pasireiškė pacientams, kurie sirgo cukriniu diabetu.

Apie palankų aliskireno poveikį mirtingumui ir sergamumui širdies bei kraujagyslių ligomis duomenų kol kas nėra.

Ilgalaikio aliskireno vartojimo širdies nepakankamumu sergantiems pacientams veiksmingumo duomenų iki šiol nėra.

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo ir aktyviojo preparato kontroliuoto klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaisto poveikio QT intervalui nepastebėta.

Amlodipinas

Rasilamlo sudėtyje esantis amlodipinas slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų.

Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliama poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakojo filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didino širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Nustatytas palankus klinikinis amlodipino poveikis lėtine stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografiškai patvirtinta vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateiityje bei mirtingumo riziką.

Vartojimas hipertenzija sergantiems pacientams

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinių ir lipidų kiekį mažinančių preparatų klinikiu tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireiškimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* – ALLHAT); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškęs miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija <35 mg/dl arba <0,906 mmol/l (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireiškimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); p = 0,65. Apskaičiavus antrines vertinamasias baigtis, širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupė (10,2 % lyginant su 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; p <0,001). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,02]; p = 0,20.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Rasilamlo tyrimų su visais pirmine arterine hipertenzija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-3 valandų. Absolūtus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2-3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno C_{max} ir iki 70 % AUC. Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, nedaug riebalų turintis maistas sumažina C_{max} iki 76% ir AUC_{0-tau} iki 67% hipertenzija sergantiems pacientams. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pernašos baltymai

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t. y., didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47-51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis pusinės vaisto eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis pobūdis

Aliskireno ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75–600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją plazmoje, tokia nelinijinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo tiesinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos tyrimo duomenimis, 39 hipertenzija sergantiems nuo 6 iki 17 metų vaikams skiriant po 2 mg/kg arba 6 mg/kg kūno svorio aliskireno dozes per parą granulių pavidalu (po 3,125 mg tabletėje), jiems farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į suaugusiesiems nustatytus šiuos rodiklius. Šio tyrimo duomenys nerodo, kad amžius, kūno svoris ar lytis turėtų reikšmingos įtakos sisteminei aliskireno ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

In vitro atlikto MDR1 aktyvumo žmogaus audiniuose tyrimo rezultatai parodė nuo amžiaus ir audinio priklausomą MDR1 (P-gp) pernašos sistemos subrendimo pobūdį. Pastebėti dideli mRNR ekspresijos lygių (iki 600 kartų) skirtumai atskiriems asmenims. Kepenų MDR1 mRNR ekspresija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė vaisių, naujagimių ir jaunesnių kaip 23 mėnesių kūdikių mėginiuose.

Amžiaus, kai pernašos sistema subręsta, apibrėžti negalima. Vaikams, kurių MDR1 (P-gp) sistema nesubrendusi, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija (žr. anksčiau skyrelį „Pernašos baltymai“ bei 4.2, 4.4 ir 5.3 skyrius).

Amlodipinas

Absorbcija

Pavartojus per burną terapinę amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandų. Apskaičiuotas absoliutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje cirkuliuojančio amlodipino yra susijungusio su plazmos baltymais.

Biotransformacija ir eliminacija

Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais; o 10 % nepakitusios medžiagos ir 60 % metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas.

Tiesinis pobūdis

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė, skiriant 5-10 mg terapines jo dozes.

Aliskirenas ir amlodipinas

Pavartojus per burną Rasilamlo, didžiausios koncentracijos susidarymo kraujo plazmoje laiko mediana aliskirenui yra 3 valandos, o amlodipinui – 8 valandos. Rasilamlo vartojant nevalgius, aliskireno ir amlodipino absorbcijų greičiai ir apimtys yra panašūs, kaip ir vartojant šių veikliųjų medžiagų atskirai. Biologinio ekvivalentiškumo tyrimų su Rasilamlo, vartojant lengvo užkandžio metu, neatlikta.

Maisto įtakos tyrimo rezultatai rodo, kad valgant įprastą daug riebalų turintį maistą ir skiriant sudėtinę 300 mg/10 mg vaisto tabletę, maistas sumažina aliskireno absorbcijos iš sudėtinės tabletės greitį ir apimtį panašiai tiek, kiek ir skiriant vien aliskireno. Maistas neįtakoja sudėtinėje tabletėje esančio amlodipino farmakokinetikos, kaip ir skiriant amlodipino atskirai.

Ypatingos pacientų grupės

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Senyviems (vyresniems kaip 65 metų) pacientams vaisto AUC rodiklis yra 50 % didesnis nei jauniems asmenims. Pacientų lytis, kūno svoris ir etninė grupė kliniškai reikšmingos įtakos aliskireno farmakokinetikai neturi.

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pusiausvyrinė jo koncentracija), santykinis vaisto AUC ir C_{max} rodiklis svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Aliskireno nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireno farmakokinetika ištirta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug (C_{max} rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr.4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl šiems pacientams pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

Amlodipinas

Laikas, per kurį pasiekama didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje, yra panašus ir senyviems, ir jauniems pacientams. Senyviems pacientams amlodipino klirensas linkęs mažėti, todėl didėja AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikotarpis. AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikotarpis pacientams, kuriems buvo stazinis širdies nepakankamumas, klinikinio tyrimo metu padidėjo tiek, kiek ir buvo tikėtasi šios amžiaus grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetikos tyrimas populiacijoje buvo atliktas 74 hipertenzija sergantiems vaikams nuo 1 iki 17 metų amžiaus (34 pacientai nuo 6 iki 12 metų, 28 pacientai nuo 13 iki 17 metų) vartojusiems amlodipiną nuo 1,25 iki 20 mg vieną arba du karus per parą. Vaikams nuo 6 iki 12 metų ir paaugliams nuo 13 iki 17 metų tipiškas oralinis klirensas buvo 22,5 ir 27,4 l/val. vyriškos lyties ir, atitinkamai 16,4 ir 21,3 l/val. moteriškos lyties. Buvo pastebėtas didelis kintamumas tarp individų. Vaikų iki 6 metų amžiaus tyrimo duomenys yra riboti.

Inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos.

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos nepakankamumas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC rodiklis didėja maždaug 40-60 %. Todėl kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams vaisto reikia vartoti atsargiai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Aliskirenas

Ikiklinikinių 2 metų trukmės tyrimų su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimų su transgeninėmis pelėmis metu kancerogeninio vaisto poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejai žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi dirginamuoju poveikiu, tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaisto dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9-11 kartų mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą dozė žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta. Buvo atlikti *in vitro* tyrimai su bakterijų ir žinduolių ląstelėmis bei *in vivo* tyrimai žiurkėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaisto skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaisto ekspozicija buvo atitinkamai 1-4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Atliktas kartotinių dozių toksiškumo tyrimas su 8 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais, kuriems 4 savaites buvo skiriama 30 mg/kg, 100 mg/kg arba 300 mg/kg kūno svorio per parą aliskireno dozės. 100 mg/kg ir 300 mg/kg kūno svorio per parą dozių grupėse nustatytas didelis staigių gaišimo (per kelias valandas) ir sunkių ligotumo atvejų dažnis (šios dozės atitiko 2,3 karto ir 6,8 karto didesnes dozes nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui [DRDŽ], skaičiuojant pagal mg/m^2 kūno paviršiaus ploto ir 60 kg svorio suaugusiam pacientui); be to, nebuvo nustatyta gaišimo priežastis ir prieš tai nepasireiškė jokių požymių ar prodromo simptomų. Santykis tarp letalios 100 mg/kg kūno svorio per parą dozės ir 30 mg/kg kūno svorio per parą dozės, kai susidaro nepageidaujamų reiškinių nesukelianti koncentracija (angl. *no-observed-adverse-effect-level* – *NOAEL*), yra netikėtai mažas.

Atliktas kitas kartotinių dozių toksiškumo tyrimas su 14 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais, kuriems 8 savaites buvo skiriama 30 mg/kg, 100 mg/kg arba 300 mg/kg kūno svorio per parą aliskireno dozės. 300 mg/kg kūno svorio per parą dozės (atitinkančios 8,5 karto didesnę dozę nei DRDŽ, skaičiuojant pagal mg/m^2 kūno paviršiaus ploto ir 60 kg svorio suaugusiam pacientui) grupėje pastebėta uždelsto gaišimo atvejų, o gaišimo priežastis nenustatyta.

Išlikusiems žiurkių jaunikliams nepastebėta jokio poveikio elgsenai ar reprodukciniam aktyvumui.

Skiriant 100 mg/kg kūno svorio per parą dozę, aliskireno ekspozicija plazmoje (AUC) 8 dienų žiurkėms buvo beveik 4 kartus didesnė nei šis rodiklis 14 dienų žiurkėms. Aliskireno ekspozicija plazmoje 14 dienų žiurkėms buvo tarp 85 kartų ir 387 kartų didesnė nei šis rodiklis 64 dienų amžiaus suaugusioms žiurkėms.

Atliktas vienkartinės dozės poveikio tyrimas su 14, 21, 24, 28, 31 ar 36 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais. Gaišimo atvejų ar reikšmingo toksinio poveikio atvejų nepastebėta. Ekspozicija plazmoje 14 dienų žiurkėms buvo maždaug 100 kartų didesnė, o 21 dienos žiurkėms – 3 kartus didesnė nei šis rodiklis suaugusioms žiurkėms.

Atliktas mechanistinis tyrimas su žiurkėmis, siekiant įvertinti ryšį tarp jų amžiaus, aliskireno ekspozicijos ir MDR1 bei OATP2 ekspresijos brandos. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad su vystymusi susiję aliskireno ekspozicijos pokyčiai koreliavo su pernašos sistemų plonojoje žarnoje, kepenyse, inkstuose ir smegenyse brandos ontogeneze.

Aliskireno farmakokinetika buvo tirta 8-28 dienų amžiaus žiurkėms skiriant 3 mg/kg kūno svorio aliskireno dozę į veną. Aliskireno klirensas didėjo nuo amžiaus priklausomu pobūdžiu. 8 dienų ar 14 dienų amžiaus žiurkėms klirensas buvo panašus, tačiau šio amžiaus žiurkių organizmuose klirensas buvo tik maždaug 23 %, lyginant su klirensu 21 dienos amžiaus žiurkėms, ir 16 %, lyginant su klirensu 28 dienų amžiaus žiurkėms.

Šių tyrimų duomenys rodo, kad pernelyg didelę aliskireno ekspoziciją (>400 kartų didesnę 8 dienų amžiaus žiurkėms, lyginant su suaugusiomis žiurkėmis) ir didelį ūminio toksinio poveikio žiurkių jaunikliams dažnį lemia nesubrendusi MDR1 sistema, o tai reiškia, kad vaikams, kuriems yra nebrandi MDR1 sistema, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Amlodipinas

Amlodipino saugumo savybės gerai ištirtos tiek klinikinių, tiek ikiklinikinių tyrimų metu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuotą mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paras ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuotą mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vaisingumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato doze, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiuotą mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatyta mažesnė spermos koncentracija ir subrendusių spermatozoidų bei *Sertoli* ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalu vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozes, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms buvo panaši, o žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydymą dozę žmogui, apskaičiuotą mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Rasilamlo

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno ir amlodipino derinys žiurkių buvo gerai toleruojamas. Su žiurkėmis atliktų 2 savaitių ir 13 savaitių trukmės geriamojo preparato toksiškumo tyrimų duomenys buvo panašūs į aliskireno ir amlodipino tyrimų duomenis, šių veikliųjų medžiagų skiriant atskirai. Nenustatyta naujo toksinio poveikio ar pasunkėjusio toksinio poveikio, kuris būtų susijęs su kurios nors sudėtinės medžiagos vartojimu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Povidonas
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas:

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

PVC/PCTFE – Aliuminio lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

PA/Aliuminio/PVC – Aliuminio lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – Aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių).

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – Aliuminio lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 30 arba 90 tablečių.
Vienadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56x1 tabletė.
Daugiadozė pakuotė, sudaryta iš vienadozių pakuočių (perforuotų vienadozių lizdinių plokštelių), kurioje yra 98x1 tabletė (2 pakuotės po 49x1 tabletę).

PA/Aluminio/PVC – Aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28 arba 56 tabletės.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes) arba 280 tablečių
(20 pakuočių po 14 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės arba ne visų stiprumų tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/001-014

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2011 m. balandžio mėn. 14 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (*Aliskirenum*) (hemifumarato pavidalu) ir 10 mg amlodipino (*Amlodipinum*) (besilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Geltonos spalvos, išgaubta, ovali, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „T7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rasilamlo skiriamas pirminei arterinei hipertenzijai gydyti suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik aliskirenu arba amlodipinu, reguliuojamas nepakankamai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Rasilamlo dozė yra viena tabletė per parą.

Antihipertenzinis poveikis pasireiškia per vieną savaitę, o stipriausias poveikis stebimas maždaug po 4 savaitių. Jeigu po 4–6 savaitių nuo gydymo pradžios kraujospūdis nesureguliuojamas, vaisto dozė galima didinti iki didžiausios 300 mg aliskireno/10 mg amlodipino dozės. Vaisto dozė turi būti parenkama individualiai ir koreguojama pagal klinikinį paciento atsaką.

Rasilamlo galima skirti kartu su kitais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, išskyrus kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) cukriniu diabetu sergantiems pacientams arba esant inkstų funkcijos sutrikimui (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas pacientams, kurių kraujospūdis, gydant aliskireno arba amlodipino monoterapija, reguliuojamas nepakankamai

Rasilamlo 150 mg/10 mg gali būti skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik 10 mg amlodipino arba Rasilamlo 150 mg/5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Pacientams, kuriems vartojant vieną iš kurių nors vaisto sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų pasireiškia nepageidaujama reakcija, dėl kurių ribojamas dozės pasirinkimas, norint pasiekti panašų kraujospūdžio sumažėjimą galima keisti gydymą į Rasilamlo, kurio sudėtyje yra mažesnė tos veikliosios medžiagos dozė.

Prieš pradėdant gydyti sudėtinu vaistiniu preparatu (fiksotų dozių deriniu), gali būti rekomenduojama individualiai titruoti kiekvienos iš veikliųjų medžiagų dozę. Kai kliniškai tinkama ir suderinama su anksčiau nurodytomis dozavimo rekomendacijomis, galima apsvarstyti ir vietoje monoterapijos iš karto skirti gydymą sudėtinu vaistiniu preparatu.

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG yra, atitinkamai, 89-60 ml/min/1,73 m² arba 59-30 ml/min/1,73 m²), pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Rasilamlo nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <30 ml/min/1,73 m²).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Amlodipino dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nebuvo nustatytos. Amlodipino farmakokinetika nebuvo tirta esant sunkiems kepenų funkcijos sutrikimams, todėl Rasilamlo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas.

Senyvi asmenys (65 metų ir vyresni)

Rasilamlo vartojimo patirties, ypač 75 metų ir vyresniems pacientams, yra nedaug. Todėl šiems pacientams vaisto reikia skirti ypač atsargiai. Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė senyviems pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Vaikų populiacija

Rasilamlo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Rasilamlo draudžiama vartoti vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų, taip pat šio vaistinio preparato neturi vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kadangi yra abejonių dėl saugumo, susijusių su galima per didele aliskireno ekspozicija (žr. 4.3, 4.4, 5.2 ir 5.3 skyrius).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu. Rasilamlo reikia vartoti nedaug pavalgis, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Reikia vengti kartu vartoti vaisių sulčių ir (arba) gėrimų su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas) (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba kitiems dihidropiridino dariniams.
- Anksčiau pasireiškusi angioneurozinė edema vartojant aliskireną.
- Paveldima arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Aliskireno negalima skirti kartu su ciklosporinu ir itrakonazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, ir kitais stipriais P-gp inhibitoriais (pvz., chinidinu) (žr. 4.5 skyrių).
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG <60 ml/min/1,73 m²), Rasilamlo negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo skilvelio išstumiamo kraujo takų obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenoze).
- Po ūminio miokardo infarkto pasireiškęs hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas.
- Vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Rasilamlo reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir vartojant kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų, dėl per daug sumažėjusio kraujospūdžio išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergantiems pacientams gali pasireikšti miokardo infarktas ar insultas.

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusių hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant šią sistemą veikiančių vaistinių preparatų derinius (žr. 5.1 skyrių). Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant aliskireno ir AKF inhibitorių arba ARB derinį. Vis dėlto, jei dvigubas slopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas ir kraujospūdį.

Širdies nepakankamumas

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateičioje bei mirtingumo riziką.

Duomenų apie aliskireno vartojančių pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas, sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumą nuo šių ligų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Aliskireno reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumas ir kurie gydomi furozemidu ar torazemidu (žr. 4.5 skyrių).

Simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika

Pradėjus skirti gydymą Rasilamlo toliau išvardytais atvejais gali pasireikšti simptominė hipotenzija:

- kai pacientų organizme yra žymus skysčių tūrio trūkumas arba kai pacientų organizme yra druskų trūkumas (pvz. vartojantiems dideles diuretikų dozes) arba
- kai aliskireno vartojama kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais.

Prieš pradėdant skirti Rasilamlo, būtina koreguoti skysčių tūrio ar druskų trūkumą organizme, arba pradėti gydyti reikia labai atidžiai stebint pacientų būklę. Neilgos trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu Rasilamlo skiriant nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, hipotenzijos pasireiškimo dažnis buvo nedidelis (0,2 %).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu aliskireno poveikis nebuvo tirtas hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino koncentracija serume $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija.

Rasilamlo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Rasilamlo, kaip ir kitų renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydytiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o ši poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinikiška praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o *AUC* rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos. Rasilamlo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, šio vaistinio preparato, kaip ir kitų kraujagysles plečiančiųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Inkstų arterijos stenozė

Apie Rasilamlo skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas aliskireno vartojimo metu šiam vaistiniam preparatui patekus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius (ARB)), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB (žr. 4.8 skyrių).

Būtina laikytis ypatingo atsargumo priemonių pacientams, linkusiems į padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradėdant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia anafilaksinės reakcijos ar angioneurozinė edema, Rasilamlo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Pacientai turi būti informuoti apie tai, kad praneštų gydytojui apie bet kokius galimus alerginių reakcijų požymius, ypač tokius kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, veido, galūnių, akių vokų, lūpų arba liežuvio patinimas. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Vaikų populiacija

Aliskirenas yra *P-glikoproteino* (P-gp) substratas, todėl vaikams, kurių P-gp vaistų pernašos sistema nesubrendusi, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija. Amžiaus, kai pernašos sistema subręsta, apibrėžti negalima (žr. 5.2 ir 5.3 skyrius). Todėl Rasilamlo draudžiama vartoti vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų, taip pat šio vaistinio preparato neturi vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų.

Turima nedaug saugumo duomenų atlikus aliskireno farmakokinetikos tyrimą ir vaistinio preparato skyrus 39 hipertenzija sirgusiems vaikams nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Rasilamlo sąveiką

Rasilamlo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Todėl šiame skyriuje pateikiama informacija, kuri žinoma apie atskirų vaisto sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų sąveiką su kitais vaistiniais preparatais.

Sveikiems savanoriams vartojant aliskireno kartu su amlodipinu, reikšmingų kurios nors veikliosios medžiagos ekspozicijos, nusistovėjus pusiausvyrinės koncentracijos farmakokinetikai (AUC rodiklio), ar didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max} rodiklio) pokyčių nenustatyta.

Informacija apie aliskireno sąveiką

Vartoti negalima kartu su (žr. 4.3 skyrių):

- *Stiprūs P-gp inhibitoriai*

Vaistų vienkartinį dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 mg ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) C_{max} maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir C_{max} atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl, aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių):

- *Vaisių sultys ir gėrimai su augalų ekstraktais*

Vaisių sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Apelsinų arba obuolių sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo, atitinkamai, 62% arba 63%. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl vaisių sulčių sudedamųjų dalių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, vaisių sulčių negalima vartoti kartu su Rasilamlo. Gėrimų su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas) vartojimo įtaka aliskireno absorbcijai neištirta. Tačiau, aliskireno rezorbciją potencialiai slopina junginiai, kurie veikia per organinių anijonų pernašos polipeptidą, ir kurių gausu vaisiuose, daržovėse ir daugelyje kitų augalinių produktų. Todėl gėrimų su augalų ekstraktais, įskaitant vaistažolių arbatas, negalima vartoti kartu su Rasilamlo.

Dviguba RAAS blokada su aliskirenu, ARB arba AKF inhibitoriais

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, ARB ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, insultas, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Atsargiai vartoti kartu:

- *P-gp sąveika*

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonažolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios vaistų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

- *Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai*

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamilu (240 mg), aliskireno AUC padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamilu, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t. y., dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamilu ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

- *Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai*

Vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistinėmis preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai.

- *Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)*

NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių vaistinių preparatų, antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviams asmenims), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl aliskireno kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviams pacientams.

- *Furozemidas ir torazemidas*

Aliskireno skiriant kartu su furozemidu, aliskireno farmakokinetika nepakito, tačiau furozemido ekspozicija sumažėjo 20-30 % (aliskireno poveikis skiriant furozemido į raumenis arba į veną, nebuvo tirtas). Skiriant kartotines furozemido (60 mg per parą) dozes kartu su aliskirenu (300 mg/parą) pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, natrio išsiskyrimas su šlapimu ir šlapimo tūris buvo sumažėjęs per pirmąsias 4 valandas atitinkamai 31 % ir 24 %, lyginant su vartojusiais vien furozemidą. Vidutinis pacientų, kurie buvo gydyti furozemidu ir 300 mg aliskirenu, svoris (84,6 kg), buvo didesnis nei tų pacientų, kurie buvo gydyti vien furozemidu (83,4 kg). Vartojusiems 150 mg per parą aliskireno buvo stebėti mažesni pokyčiai furozemido farmakokinetikai ir veiksmingumui.

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad kartu vartojant aliskireno reikėtų vartoti didesnes torazemido dozes. Žinoma, kad torazemido ekskreciją per inkstus reguliuoja organinių anijonų nešikliai (OAN). Per inkstus išskiriamas tik nedidelis aliskireno kiekis, o šlapime aptinkama tik 0,6 % išgerto aliskireno dozės (žr. 5.2 skyrių). Tačiau nustatyta, kad aliskirenas yra organinių anijonų pernašos polipeptido 1A2 (OAPPIA2) substratas (žr. informaciją apie sąveiką su organinių anijonų pernašos polipeptido (OAPP) inhibitoriais), todėl trukdydamas absorbcijos procesą aliskirenas gali mažinti torazemido ekspoziciją plazmoje.

Pacientams, skiriant kartu aliskireno ir per burną vartojamų furozemido ar torazemido, rekomenduojama stebėti furozemido ar torazemido poveikį pradedant skirti furozemidą, torazemidą arba aliskireną ar keičiant jų dozes, kad būtų išvengta galimo ekstraląstelinio skysčio kiekio ir panašių skysčių pertekliaus organizme būklės (žr. 4.4 skyrių).

- *Varfarinas*

Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

- *Sąveika su maistu*

Maistas (turintis mažai ar daug riebalų) ženkliai sumažina aliskireno absorbciją (žr. 4.2 skyrių). Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad skirtingų maisto ir (arba) gėrimų tipų vartojimas galėtų sukelti papildomą (adityvų) poveikį, tačiau galima šio papildomo poveikio įtaka sumažėjusiam aliskireno biologiniam prieinamumui nebuvo iširta, todėl jos atmesti negalima. Reikia vengti kartu vartoti aliskireno ir vaisių sulčių arba gėrimų su augalų ekstraktais, įskaitant vaistažolių arbatas.

Nėra sąveikos

- Klinikinių aliskireno farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenololiu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

- Aliskireną skiriant kartu metforminu (↓28 %), amlodipinu (↑29 %) arba cimetidinu (↑19 %), aliskireno C_{max} arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pusiausvyrinės aliskireno koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Kartu skiriamas aliskirenas reikšmingai neįtakojo atorvastatino, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl aliskireną skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

- Aliskirenas gali nežymiai mažinti digoksino ir verapamilio biologinį prieinamumą

- *Su CYP450 susijusi vaistų sąveika*

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai veikia ir P-gp. Todėl aliskireno skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. 4.5 skyrių kitą informaciją apie P-gp).

- *P-gp substratai arba silpni inhibitoriai*

Reikšmingos sąveikos su atenololiu, digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pusiausvyrinei aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-gp yra svarbiausias aliskireno biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą.

- *Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. Organic anion transporting polypeptide – OATP) inhibitoriai*

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su vaisių sultimis).

Informacija apie amlodipino sąveiką

Kitų vaistinių preparatų poveikis amlodipinui

Vartoti atsargiai kartu su:

- *CYP3A4 inhibitoriais*

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamilu ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

- *CYP3A4 induktoriais*

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

- *Greipfrutais ar greipfrutų sultimis*

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

- *Dantrolenu (infuzija)*

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Amlodipino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

- Kraujospūdį mažinantis amlodipino poveikis sustiprina kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų kraujospūdį mažinantį poveikį.

- Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %, lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Sąveikos nenustatyta

- Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų metu nenustatyta amlodipino poveikio atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris bei vyrų ir moterų kontracepcija

Rasilamlo skiriančios sveikatos priežiūros specialistai turi įspėti vaisingo amžiaus moteris apie galimą vaisto vartojimo riziką nėštumo metu. Kadangi Rasilamlo negalima vartoti planuojančioms pastoti moterims, prieš planuojamą nėštumą vaistą joms reikia keisti kitokiais tinkamais antihipertenziniais vaistiniais preparatais.

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų, aliskireno negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Amlodipino vartojimo nėštumo metu saugumas neištirtas. Su žiurkėmis atlikti tyrimai toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, išskyrus tai, kad skiriant 50 kartų didesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui buvo nustatytas vėlesnis atsivedimas ir pailgėjęs atsivedimo laikotarpis (žr. 5.3 skyrių). Vaisto vartoti nėštumo metu rekomenduojama tik tuomet, kai nėra saugesnės alternatyvos ir kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Rasilamlo negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. Rasilamlo draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu gydymo metu moteris pastoja, Rasilamlo vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar aliskireno ir (arba) amlodipino išsiskiria į motinos pieną. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pieną.

Kadangi informacijos apie tai, ar aliskireno ir amlodipino išsiskiria į žindyvės ar gyvūnų pieną, nepakanka, negalima atmesti galimo pavojaus naujagimiui ar kūdikiui. Todėl moterims žindymo laikotarpiu Rasilamlo vartoti nerekomenduojama.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Rasilamlo.

Vaisingumas

Vartojant Rasilamlo klinikinių duomenų apie vaisingumą nėra.

Kai kuriems kalcio kanalų blokatorių vartojusiems pacientams nustatyta grįžtamų biocheminių spermatozoidų galvučių pokyčių, dėl kurių gali sutrikti apvaisinimas. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Skiriant aliskireno iki 250 mg/kg kūno svorio per parą dozę žiurkių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant Rasilamlo retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

Amlodipinas gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu amlodipino vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas tinkamai reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Toliau pateikti Rasilamlo saugumo duomenys pagrįsti klinikinių Rasilamlo tyrimų metu gauta informacija ir žinomais atskirų veikliųjų medžiagų, aliskireno ir amlodipino, saugumo duomenimis. Informacijos apie Rasilamlo saugumo duomenis 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

Dažniausios Rasilamlo sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra hipotenzija ir periferinė edema. Vartojant Rasilamlo, gali pasireikšti kuriai nors vienai Rasilamlo veikliajai medžiagai (aliskirenui ar amlodipinui) būdingų nepageidaujamų reakcijų, kurios išvardytos lentelėje pateiktame nepageidaujamų reakcijų sąrašė.

Lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį (pirmiausia nurodant dažniausias), naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Toliau pateiktoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant Rasilamlo arba taikant monoterapiją viena iš dviejų veikliųjų medžiagų, arba vartojant abi veikliąsias medžiagas. Jei nepageidaujamos reakcijos pastebėtos vartojant daugiau nei vieną sudėtinio preparato sudėtyje esančią veikliąją medžiagą, toliau pateiktoje lentelėje nurodytas didžiausias pasireiškimo dažnis.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Leukopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Imuninės sistemos sutrikimai	
Reti	Anafilaksinės reakcijos ^a , padidėjusio jautrumo reakcijos ^a
Labai reti	Alerginės reakcijos ^{am}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti	Hiperglikemija ^{am}
Psichikos sutrikimai	
Nedažni	Nemiga ^{am} , nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą) ^{am} , depresija ^{am}
Reti	Sumišimas ^{am}
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Mieguistumas ^{am} , galvos skausmas (ypač gydymo pradžioje) ^{am}
Nedažni	Tremoras ^{am} , skono pojūčio sutrikimas ^{am} , apalpimas (sinkopė) ^{am} , hipestezija ^{am} , parestezija ^{am}
Labai reti	Raumenų tonuso padidėjimas ^{am} , periferinė neuropatija ^{am}
Akių sutrikimai	
Nedažni	Regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi) ^{am}
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni	Ūžesys ^{am}
Dažnis nežinomas	Svaigulys ^a
Širdies sutrikimai	
Dažni	Svaigulys ^{a,am} , palpitacija ^{a,am} , periferinė edema ^{c,a,am*}
Labai reti	Miokardo infarktas ^{am} , širdies ritmo sutrikimai (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą) ^{am}
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Veido ir kaklo paraudimas ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
Labai reti	Vaskulitas ^{am}
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni	Dusulys ^{a,am} , rinitas ^{am} , kosulys ^{a,am}
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni	Viduriavimas ^a , pilvo skausmas ^{am} , pykinimas ^{a,am}
Nedažni	Vėmimas ^{a,am} , dispepsija ^{am} , sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą) ^{am} , burnos sausmė ^{am}
Labai reti	Pankreatitas ^{am} , gastritas ^{am} , dantenu hiperplazija ^{am}

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai reti	Hepatitis ^{a,am} , gelta ^{a,am} , padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (daugiausia susijęs su cholestaze) ^{am}
Dažnis nežinomas	Sutrikusi kepenų veikla ^{a,**} , kepenų nepakankamumas ^{a,***}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni	Sunkios odos reakcijos įskaitant <i>Stevens-Johnson</i> sindromą ^a , toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ^a , burnos gleivinės reakcijos ^a , bėrimas ^{a,am} , niežėjimas ^{a,am} , dilgėlinė ^{a,am} , plaukų slinkimas ^{am} , purpura ^{am} , odos išblyškimas ^{am} , sustiprėjęs prakaitavimas ^{am} , egzantema ^{am}
Reti	Angioneurozinė edema ^a , eritema ^a
Labai reti	Daugiaformė eritema ^{am} , eksfoliacinis dermatitas ^{am} , <i>Stevens-Johnson</i> sindromas ^{am} , Kvinkės edema ^{am} , padidėjęs jautrumas šviesai ^{am}
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	Artralgija ^{a,am} , čiurnų patinimas ^{am}
Nedažni	Raumenų skausmas ^{am} , raumenų mėšlungis ^{am} , nugaros skausmas ^{am}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Ūminis inkstų nepakankamumas ^a , inkstų funkcijos sutrikimas ^a , šlapinimosi sutrikimas ^{am} , nikturija ^{am} , padažnėjęs šlapinimasis ^{am}
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni	Impotencija ^{am} , ginekomastija ^{am}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Nuovargis ^{am}
Nedažni	Krūtinės ląstos skausmas ^{am} , astenija ^{am} , skausmas ^{am} , bendras negalavimas ^{am}
Tyrimai	
Dažni	Hiperkalemija ^a
Nedažni	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ^a , padidėjęs kūno svoris ^{am} , sumažėjęs kūno svoris ^{am}
Reti	Hemoglobino kiekio sumažėjimas ^a , hematokrito sumažėjimas ^a , padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^a
Dažnis nežinomas	Hiponatremija ^a

^c Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant Rasilamlo;

^a Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant aliskireno monoterapiją;

^{am} Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant amlodipine monoterapiją;

* Periferinė edema yra žinoma amlodipino sukeliama nepageidaujama reakcija, jos pasireiškimas priklauso nuo vaisto dozės; taip pat gauta pranešimų apie šio sutrikimo pasireiškimą aliskireno vartojimo metu šiam vaistui patekus į rinką. Dažniausia klinikinių tyrimų metu pasireiškusi Rasilamlo sukelta nepageidaujama reakcija buvo periferinė edema, kurios pasireiškimo dažnis buvo toks pat ar mažesnis kaip vartojant atitinkamą amlodipino dozę, tačiau didesnis nei vartojant aliskireno;

**Pavieniai sutrikusios kepenų veiklos atvejai, kurie pasireiškė klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų nuokrypiais, rodančiais žymesnius kepenų funkcijos sutrikimus;

***Įskaitant vieną pranešimą gautą vaistiniam preparatui pasirodžius rinkoje apie „žaibinį kepenų nepakankamumą“, kai negalima atmesti, kad jį sukėlė aliskireno vartojimas.

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Rasilamlo, gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Pateiktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas:

Skiriant aliskireno pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioneurozinė edema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar į angioneurozinę edemą panašių simptomų (veido, lūpų, gerklės ir (arba) liežuvio patinimo) pasireiškimo atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daugeliui šių pacientų jau anksčiau buvo pasireiškę angioneurozinė edema ar į angioneurozinę edemą panašių simptomų, kurie kai kuriais atvejais buvo susiję su kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų (įskaitant RAAS blokatorių [AKF inhibitorių ar ARB]) vartojimu.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant ir anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Pasireiškus bet kokiems į padidėjusio jautrumo reakciją ar angioneurozinę edemą panašioms simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, pasireiškus svaiguliui), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Vaistui esant rinkoje, buvo gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų funkcijos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant aliskireno įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito retai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, aliskirenas kliniškai reikšmingai neįtakėjo bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, trigliceridų ir gliukozės nevalgius bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, pvz., AKF inhibitorių ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume.

Vaikų populiacija

Remiantis ribotais vaisto saugumo savybių duomenimis, gautais atlikus farmakokinetikos tyrimą aliskireno skiriant 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams, tikėtina, kad vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas bus panašūs į nepageidaujamų reakcijų pobūdį hipertenzija sergantiems suaugusiesiems. Kaip ir vartojant kitų RAAS blokatorių, aliskirenu gydomiems vaikams galvos skausmas yra dažnas nepageidaujamas reiškinys.

Amlodipinas

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Patirties apie Rasilamlo perdozavimo atvejus nėra. Labiausia tikėtina, kad perdozavus Rasilamlo dėl antihipertenzinio aliskireno ir amlodipino poveikio pasireiškė hipotenzija.

Perdozavus aliskireno, labiausia tikėtina, kad dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireiškė hipotenzija.

Turimi duomenys rodo, kad stipriai perdozavus amlodipino, gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Perdozavus amlodipino, pasireiškė ryškios ir galimai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos atvejų, įskaitant mirtį lėmusio šoko atvejus.

Gydymas

Jei perdozavus Rasilamlo pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominių gydymą.

Perdozavus amlodipino ir pasireiškus kliniškai reikšmingai hipotenzijai, būtina taikyti aktyvias širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą palaikančias priemones, t. y., dažnai stebėti širdies ir kvėpavimo funkcijas, pakelti galūnes, kontroliuoti cirkuliuojančių skysčių tūrį ir šlapimo išskyrimą.

Kraujagyslių tonusui ir kraujospūdžiui atstatyti gali būti naudinga skirti vazokonstriktorių tais atvejais, kai jų vartoti nėra kontraindikacijų. Poveikiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gliukonato.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas skrandžio plovimas. Nustatyta, kad sveikiems savanoriams praėjus ne daugiau kaip 2 valandoms po 10 mg amlodipino dozės pavartojimo išgėrus aktyvintosios anglies, sumažėjo amlodipino absorbcijos greitis.

Kadangi amlodipinas stipriai susijungia su plazmos baltymais, nesitikima, kad perdozavimo atveju galėtų būti naudingos dializės procedūros.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (<2 % geriamojo vaistinio preparato klirenso). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiančios preparatai, renino inhibitoriai, ATC kodas – C09XA53

Rasilamlo sudėtyje yra dvi veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios ir viena kitą papildančios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti: aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių grupei, o amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių grupei.

Rasilamlo

Sudėtinis gydymas aliskirenu ir amlodipinu pagrįstas šių dviejų vaistinių preparatų poveikiu skirtingoms, tačiau viena kitą papildančioms sistemoms, kurios reguliuoja kraujospūdį. Kalcio kanalų blokatoriai apsaugo nuo kalcio jonų patekimo į kraujagyslių sienelėse esančių lygiųjų raumenų ląsteles, todėl apsaugo nuo šių ląstelių susitraukimo ir kraujagyslių susiaurėjimo. Renino inhibitoriai slopina renino fermentinį aktyvumą, todėl blokuoja angiotenzino II, svarbiausios veikliosios renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) medžiagos, susidarymą. Angiotenzinas II sukelia kraujagyslių susiaurėjimą ir natrio bei vandens reabsorbciją. Taigi, amlodipinas tiesiogiai slopina kraujagyslių susiaurėjimą ir mažina kraujagyslių pasipriešinimą, o aliskirenas, kontroliuodamas angiotenzino II susidarymą, taip pat gali slopinti kraujagyslių susiaurėjimą, tačiau papildomai keičia vandens ir natrio pusiausvyrą tokiu būdu, kuris reikalingas normotenzinei būklei palaikyti. Dėl jungtinio aliskireno ir amlodipino poveikio šiems dviems centriniams kraujospūdį reguliuojantiems veiksniams (kraujagyslių susiaurėjimui ir nuo RAAS priklausančiam hipertenziniam veikimui) pasireiškia veiksmingesnis antihipertenzinis poveikis nei skiriant monoterapiją.

Rasilamlo poveikis buvo tirtas kelių veikliuųjų preparatų ir placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bei ilgalaikių klinikinių tyrimų metu; šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 5 570 hipertenzija sergančių pacientų, kuriems buvo lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija (diastolinis kraujospūdis buvo tarp 90 mmHg ir 109 mmHg).

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių kraujospūdžio nereguliavo vienos iš sudėtinių medžiagų monoterapija, kartą per parą paskyrus Rasilamlo, pasireiškė nuo dozės priklausomas kliniškai reikšmingas tiek sistolinio, tiek diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas.

Skiriant pacientams, kurių kraujospūdžio pakankamai nereguliavo aliskireno arba amlodipino monoterapija, po vienos savaitės trukmės gydymo Rasilamlo kraujospūdis sumažėjo labiau nei skiriant monoterapiją viena iš sudėtinių medžiagų, o stipriausias poveikis pasireiškia po keturių gydymo savaičių.

Klinikinio tyrimo metu, kai 820 atsitiktiniu būdu atrinktų pacientų, kuriems vartojant 300 mg aliskireno kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno ir amlodipino 300 mg/10 mg preparatas, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis jiems vidutiniškai sumažėjo 18,0/13,1 mmHg; šis sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis, nei skiriant 300 mg aliskireno monoterapiją. Skiriant 300 mg/5 mg sudėtinio preparato dozę, taip pat nustatytas statistiškai reikšmingai daugiau sumažėjęs kraujospūdis, nei skiriant 300 mg aliskireno monoterapiją. 584 pacientų pogrupiui 300 mg/5 mg ir 300 mg/10 mg sudėtinio aliskireno ir amlodipino preparato dozių vartojimas papildomai sumažino vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį, atitinkamai, 7,9/4,8 mmHg ir 11,7/7,7 mmHg, lyginant su 300 mg aliskireno poveikiu (šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje (pradinį) arba jo pabaigoje (vertinamosios baigties)).

Klinikinio tyrimo metu, kai 847 atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, kuriems vartojant 10 mg amlodipino kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno ir amlodipino 150 mg/10 mg ir 300 mg/10 mg preparatas, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis jiems vidutiniškai sumažėjo, atitinkamai, 11,0/9,0 mmHg ir 14,4/11,0 mmHg; šis sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis, nei skiriant 10 mg amlodipino monoterapiją. 549 pacientų pogrupiui 300 mg/5 mg ir 300 mg/10 mg sudėtinio aliskireno ir amlodipino preparato dozių vartojimas papildomai sumažino vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį, atitinkamai, 4,0/2,2 mmHg ir 7,6/4,7 mmHg, lyginant su 10 mg amlodipino vartojimu (šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje).

Tyrimo metu, kai 545 atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, kuriems vartojant 5 mg amlodipino kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno 150 mg/amlodipino 5 mg preparatas, kraujospūdis jiems sumažėjo labiau nei tiems pacientams, kurie toliau vartojo 5 mg amlodipino.

8 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo kontroliuojamo, lygiagrečių grupių, faktominio modelio klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 1 688 atsitiktiniu būdu atrinkti lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantys pacientai, duomenimis, pacientams, kurių pradinis vidutinis kraujospūdis buvo 157,3/99,7 mmHg, skiriant nuo 150 mg/5 mg iki 300 mg/10 mg Rasilamlo dozes, nustatytas nuo dozės priklausomas poveikis, ir vidutinis kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) kliniškai reikšmingai sumažėjo, atitinkamai, nuo 20,6/14,0 mmHg iki 23,9/16,5 mmHg, lyginant su 15,4/10,2 mmHg sumažėjimu 300 mg aliskireno grupėje, 21,0/13,8 mmHg sumažėjimu 10 mg amlodipino grupėje ir 6,8/5,4 mmHg sumažėjimu placebo grupėje. Šie skirtumai, lyginant su placebo grupe ir visomis aliskireno dozėmis, buvo statistiškai reikšmingi. Skiriant sudėtinį preparatą, sumažėjęs kraujospūdis išliko visą 24 valandų trukmės laikotarpį tarp dozių vartojimo. 1 069 pacientų pogrupiui Rasilamlo vartojimas vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino nuo 20,6/13,6 mmHg iki 24,2/17,3 mmHg (šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje).

Rasilamlo saugumo duomenys buvo tirti iki vienerių metų trukmės tyrimų metu.

Rasilamlo poveikis mirtingumo dėl visų priežasčių ir mirtingumo dėl širdies bei kraujagyslių ligų rodikliams, taip pat sergamumo širdies bei kraujagyslių ligomis rodikliui ir organų taikinių pažeidimui šiuo metu nėra žinomas.

Jau pabaigtų klinikinių tyrimų metu Rasilamlo buvo skirtas daugiau kaip 2 800 pacientų, įskaitant 372 pacientus, kuriems vaisto buvo skirta vienerius metus ar ilgiau. Skiriant iki 300 mg/10 mg Rasilamlo dozes, bendrasis nepageidaujamo poveikio pasireiškimo dažnis buvo panašus, kaip ir skiriant monoterapiją atskiromis sudėtinėmis medžiagomis. Nustatytas nepageidajamų reiškinių pasireiškimo dažnis nerodo kokio nors jų atsiradimo ryšio su pacientų lytimi, amžiumi, kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Nenustatyta naujų nepageidajamų reakcijų, kurios būtų pasireiškusios vartojant būtent Rasilamlo, be jau žinomų su atskirų sudėtinų medžiagų vartojimu susijusių nepageidajamų reakcijų. Dvigubai aklu būdu atlikto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu 1 688 pacientų, kurie sirgo nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija, dėl kliniškai reikšmingų nepageidajamų reiškinių vaisto vartojimą reikėjo nutraukti 1,7 % Rasilamlo vartojusių pacientų, lyginant su 1,5 % placebo grupės pacientų.

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiklus vertojant per burną, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno vūrtimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kiekį. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys vaistiniai preparatai (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50-80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Hipertenzija

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85-90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Aliskirenas buvo iširtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Aliskireno monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant ir tam tikrų AKF inhibitorių bei ARB. 12 savaičių skiriant 300 mg aliskireno dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretiko hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretiku HCTZ bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Aliskirenas pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su HCTZ.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramipriliumi veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusiųjų grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviams (≥ 65 metų) ir labai senyviems pacientams (30 % pacientų buvo ≥ 75 metų) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno dozę, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukėlė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien aliskirenu gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (<1 %) aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, 820 dalyvavusių pacientų, kuriems buvo išeminis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, prie įprastinio gydymo pridėjus aliskireno ir lyginant su placebo, nenustatyta skilvelio remodeliavimo rodiklių pokyčių, kurie vertinami pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolės tūrį.

Bendras mirčių dėl širdies bei kraujagyslių sutrikimų, hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo, pakartotinio miokardo infarkto, insulto ir atgaivinimo po staigios mirties atvejų dažnis buvo panašus aliskireno vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams reikšmingai dažniau nei placebo grupės pacientams pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir sutrikusios inkstų veiklos atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) GFG < 60 ml/min/1,73 m²) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąja liga nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugeliui pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jų skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Galutiniai tyrimo rezultatai parodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,097 placebo grupės naudai (95,4 % pasikliautinumo intervalas: 0,987, 1,218, 2-kryptis $p = 0,0787$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis (38,2 % lyginant su 30,3 %). Ypatingai padidėjo inkstų funkcijos sutrikimų (14,5 % lyginant su 12,4 %), hiperkalemijos (39,1 % lyginant su 29,0 %), su hipotenzija susijusių reiškinių (19,9 % lyginant su 16,3 %) ir patvirtintų insulto vertinamųjų baigčių (3,4 % lyginant su 2,7 %) pasireiškimo dažnis. Padidėjęs insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakankamumu.

Dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo metu buvo tiriamas 150 mg aliskireno dozės poveikis (jei gerai toleravo, didinta iki 300 mg), skiriant kartu su įprastiniu gydymu 1 639 pacientams su sumažėjusia širdies išstūmimo frakcija hospitalizavimo dėl ūminio širdies nepakankamumo (III-IV funkcinės klasės pagal *NYHA*) metu, kurie buvo hemodinamiškai stabilūs atrankos metu. Pirminė vertinamoji baigtis buvo mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligų ar per 6 mėnesius pakartotinė hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo; antrinės vertinamosios baigtys buvo vertinamos po 12 mėnesių.

Tyrimas neparodė aliskireno naudos, kai buvo skiriama aliskireno kartu su įprastiniu ūminio širdies nepakankamumo gydymu, ir didino širdies ir kraujagyslių nepageidaujamų reiškinių riziką cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Tyrimo rezultatai parodė nereikšmingą aliskireno poveikį, rizikos santykis buvo 0,92 (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,76-1,12; $p = 0,41$, aliskirenas palyginti su placebo). Per 12 mėnesių buvo pranešta apie skirtingą gydymo aliskirenu poveikį bendram mirtingumui priklausomai nuo sergamumo cukriniu diabetu. Pacientų, kurie sirgo cukriniu diabetu pogrupyje rizikos santykis buvo 1,64 placebo naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 1,15-2,33), tuo tarpu rizikos santykis pacientų, kurie nesirgo cukriniu diabetu pogrupyje, buvo 0,69 aliskireno naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,50-0,94); $p = 0,0003$. Padidėjęs hiperkalemijos (20,9 % prieš 17,5%), inkstų nepakankamumo/inkstų sutrikimo (16,6 % prieš 12,1 %) ir hipotenzijos atvejų skaičius (17,1 % prieš 12,6 %), buvo stebėtas aliskireno grupėje lyginant su placebo grupe ir dažniau pasireiškė pacientams, kurie sirgo cukriniu diabetu.

Apie palankų aliskireno poveikį mirtingumui ir sergamumui širdies bei kraujagyslių ligomis duomenų kol kas nėra.

Ilgalaikio aliskireno vartojimo širdies nepakankamumu sergantiems pacientams veiksmingumo duomenų iki šiol nėra.

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo ir aktyviuoju preparatu kontroliuoto klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaisto poveikio QT intervalui nepastebėta.

Amlodipinas

Rasilamlo sudėtyje esantis amlodipinas slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų.

Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliama poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakojo filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didina širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Nustatytas palankus klinikinis amlodipino poveikis lėtine stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografiškai patvirtinta vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateityje bei mirtingumo riziką.

Vartojimas hipertenzija sergantiems pacientams

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinių ir lipidų kiekį mažinančių preparatų klinikinio tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireišimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial – ALLHAT*); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškęs miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija <35 mg/dl arba <0,906 mmol/l (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireiškimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); $p = 0,65$. Apskaičiavus antrines vertinamąsias baigtis, širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupė (10,2 % lyginant su 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,02]; $p = 0,20$.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Rasilamlo tyrimų su visais pirmine arterine hipertenzija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-3 valandų. Absoliutus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2-3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno C_{max} ir iki 70 % AUC. Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, nedaug riebalų turintis maistas sumažina C_{max} iki 76% ir AUC_{0-tau} iki 67% hipertenzija sergantiems pacientams. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pernašos baltymai

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t. y., didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47-51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis pusinės vaisto eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis pobūdis

Aliskireno ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75–600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją plazmoje, tokia nelinijinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo tiesinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos tyrimo duomenimis, 39 hipertenzija sergantiems nuo 6 iki 17 metų vaikams skiriant po 2 mg/kg arba 6 mg/kg kūno svorio aliskireno dozes per parą granulių pavidalu (po 3,125 mg tabletėje), jiems farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į suaugusiesiems nustatytus šiuos rodiklius. Šio tyrimo duomenys nerodo, kad amžius, kūno svoris ar lytis turėtų reikšmingos įtakos sisteminei aliskireno ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

In vitro atlikto MDR1 aktyvumo žmogaus audiniuose tyrimo rezultatai parodė nuo amžiaus ir audinio priklausomą MDR1 (P-gp) pernašos sistemos subrendimo pobūdį. Pastebėti dideli mRNR ekspresijos lygių (iki 600 kartų) skirtumai atskiriems asmenims. Kepenų MDR1 mRNR ekspresija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė vaisių, naujagimių ir jaunesnių kaip 23 mėnesių kūdikių mėginiuose.

Amžiaus, kai pernašos sistema subręsta, apibrėžti negalima. Vaikams, kurių MDR1 (P-gp) sistema nesubrendusi, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija (žr. anksčiau skyrelį „Pernašos baltymai“ bei 4.2, 4.4 ir 5.3 skyrius).

Amlodipinas

Absorbcija

Pavartojus per burną terapinę amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandų. Apskaičiuotas absoliutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje cirkuliuojančio amlodipino yra susijungusio su plazmos baltymais.

Biotransformacija ir eliminacija

Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais; o 10 % nepakitusios medžiagos ir 60 % metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas.

Tiesinis pobūdis

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė, skiriant 5-10 mg terapines jo dozes.

Aliskirenas ir amlodipinas

Pavartojus per burną Rasilamlo, didžiausios koncentracijos susidarymo kraujo plazmoje laiko mediana aliskirenui yra 3 valandos, o amlodipinui – 8 valandos. Rasilamlo vartojant nevalgius, aliskireno ir amlodipino absorbcijų greičiai ir apimtys yra panašūs, kaip ir vartojant šių veikliųjų medžiagų atskirai. Biologinio ekvivalentiškumo tyrimų su Rasilamlo, vartojant lengvo užkandžio metu, neatlikta.

Maisto įtakos tyrimo rezultatai rodo, kad valgant įprastą daug riebalų turintį maistą ir skiriant sudėtinę 300 mg/10 mg vaisto tabletę, maistas sumažina aliskireno absorbcijos iš sudėtinės tabletės greitį ir apimtį panašiai tiek, kiek ir skiriant vien aliskireno. Maistas neįtakoja sudėtinėje tabletėje esančio amlodipino farmakokinetikos, kaip ir skiriant amlodipino atskirai.

Ypatingos pacientų grupės

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Senyviems (vyresniems kaip 65 metų) pacientams vaisto AUC rodiklis yra 50 % didesnis nei jauniems asmenims. Pacientų lytis, kūno svoris ir etninė grupė kliniškai reikšmingos įtakos aliskireno farmakokinetikai neturi.

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pusiausvyrinė jo koncentracija), santykinis vaisto AUC ir C_{max} rodiklis svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Aliskireno nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireno farmakokinetika iširta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug (C_{max} rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr.4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl šiems pacientams pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

Amlodipinas

Laikas, per kurį pasiekama didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje, yra panašus ir senyviems, ir jauniems pacientams. Senyviems pacientams amlodipino klirensas linkęs mažėti, todėl didėja AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikotarpis. AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikotarpis pacientams, kuriems buvo stazinis širdies nepakankamumas, klinikinio tyrimo metu padidėjo tiek, kiek ir buvo tikėtasi šios amžiaus grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetikos tyrimas populiacijoje buvo atliktas 74 hipertenzija sergantiems vaikams nuo 1 iki 17 metų amžiaus (34 pacientai nuo 6 iki 12 metų, 28 pacientai nuo 13 iki 17 metų) vartojusiems amlodipiną nuo 1,25 iki 20 mg vieną arba du karus per parą. Vaikams nuo 6 iki 12 metų ir paaugliams nuo 13 iki 17 metų tipiškas oralinis klirensas buvo 22,5 ir 27,4 l/val. vyriškos lyties ir, atitinkamai 16,4 ir 21,3 l/val. moteriškos lyties. Buvo pastebėtas didelis kintamumas tarp individų. Vaikų iki 6 metų amžiaus tyrimo duomenys yra riboti.

Inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos.

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos nepakankamumas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC rodiklis didėja maždaug 40-60 %. Todėl kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams vaisto reikia vartoti atsargiai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Aliskirenas

Ikiklinikinių 2 metų trukmės tyrimų su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimų su transgeninėmis pelėmis metu kancerogeninio vaisto poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi dirginamuoju poveikiu, tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaisto dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9-11 kartų mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą doze žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta. Buvo atlikti *in vitro* tyrimai su bakterijų ir žinduolių ląstelėmis bei *in vivo* tyrimai žiurkėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaisto skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaisto ekspozicija buvo atitinkamai 1-4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Atliktas kartotinių dozių toksiškumo tyrimas su 8 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais, kuriems 4 savaites buvo skiriama 30 mg/kg, 100 mg/kg arba 300 mg/kg kūno svorio per parą aliskireno dozės. 100 mg/kg ir 300 mg/kg kūno svorio per parą dozių grupėse nustatytas didelis staigių gaišimo (per kelias valandas) ir sunkių ligotumo atvejų dažnis (šios dozės atitiko 2,3 karto ir 6,8 karto didesnes dozes nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui [DRDŽ], skaičiuojant pagal mg/m² kūno paviršiaus ploto ir 60 kg svorio suaugusiam pacientui); be to, nebuvo nustatyta gaišimo priežastis ir prieš tai nepasireiškė jokių požymių ar prodromo simptomų. Santykis tarp letalios 100 mg/kg kūno svorio per parą dozės ir 30 mg/kg kūno svorio per parą dozės, kai susidaro nepageidaujamų reiškinių nesukelianti koncentracija (angl. *no-observed-adverse-effect-level* – *NOAEL*), yra netikėtai mažas.

Atliktas kitas kartotinių dozių toksiškumo tyrimas su 14 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais, kuriems 8 savaites buvo skiriama 30 mg/kg, 100 mg/kg arba 300 mg/kg kūno svorio per parą aliskireno dozės. 300 mg/kg kūno svorio per parą dozės (atitinkančios 8,5 karto didesnę dozę nei DRDŽ, skaičiuojant pagal mg/m² kūno paviršiaus ploto ir 60 kg svorio suaugusiam pacientui) grupėje pastebėta uždelsto gaišimo atvejų, o gaišimo priežastis nenustatyta.

Išlikusiems žiurkių jaunikliams nepastebėta jokio poveikio elgsenai ar reprodukciniam aktyvumui.

Skiriant 100 mg/kg kūno svorio per parą dozę, aliskireno ekspozicija plazmoje (AUC) 8 dienų žiurkėms buvo beveik 4 kartus didesnė nei šis rodiklis 14 dienų žiurkėms. Aliskireno ekspozicija plazmoje 14 dienų žiurkėms buvo tarp 85 kartų ir 387 kartų didesnė nei šis rodiklis 64 dienų amžiaus suaugusioms žiurkėms.

Atliktas vienkartinės dozės poveikio tyrimas su 14, 21, 24, 28, 31 ar 36 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais. Gaišimo atvejų ar reikšmingo toksinio poveikio atvejų nepastebėta. Ekspozicija plazmoje 14 dienų žiurkėms buvo maždaug 100 kartų didesnė, o 21 dienos žiurkėms – 3 kartus didesnė nei šis rodiklis suaugusioms žiurkėms.

Atliktas mechanistinis tyrimas su žiurkėmis, siekiant įvertinti ryšį tarp jų amžiaus, aliskireno ekspozicijos ir MDR1 bei OATP2 ekspresijos brandos. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad su vystymusi susiję aliskireno ekspozicijos pokyčiai koreliavo su pernašos sistemų plonojoje žarnoje, kepenyse, inkstuose ir smegenyse brandos ontogeneze.

Aliskireno farmakokinetika buvo tirta 8-28 dienų amžiaus žiurkėms skiriant 3 mg/kg kūno svorio aliskireno dozę į veną. Aliskireno klirensas didėjo nuo amžiaus priklausomu pobūdžiu. 8 dienų ar 14 dienų amžiaus žiurkėms klirensas buvo panašus, tačiau šio amžiaus žiurkių organizmuose klirensas buvo tik maždaug 23 %, lyginant su klirensu 21 dienos amžiaus žiurkėms, ir 16 %, lyginant su klirensu 28 dienų amžiaus žiurkėms.

Šių tyrimų duomenys rodo, kad pernelyg didelę aliskireno ekspoziciją (>400 kartų didesnę 8 dienų amžiaus žiurkėms, lyginant su suaugusiomis žiurkėmis) ir didelį ūminio toksinio poveikio žiurkių jaunikliams dažnį lemia nesubrendusi MDR1 sistema, o tai reiškia, kad vaikams, kuriems yra nebrandi MDR1 sistema, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Amlodipinas

Amlodipino saugumo savybės gerai iširtos tiek klinikinių, tiek ikiklinikinių tyrimų metu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuavus mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paras ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuavus mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vaisingumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato doze, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiuavus mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatyta mažesnė spermos koncentracija ir subrendusių spermatozoidų bei *Sertoli* ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalu vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozes, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms buvo panaši, o žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydomąją dozę žmogui, apskaičiuavus mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Rasilamlo

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno ir amlodipino derinys žiurkių buvo gerai toleruojamas. Su žiurkėmis atliktų 2 savaičių ir 13 savaičių trukmės geriamojo preparato toksiškumo tyrimų duomenys buvo panašūs į aliskireno ir amlodipino tyrimų duomenis, šių veikliųjų medžiagų skiriant atskirai. Nenustatyta naujo toksinio poveikio ar pasunkėjusio toksinio poveikio, kuris būtų susijęs su kurios nors sudėtinės medžiagos vartojimu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Povidonas
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas:

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

PVC/PCTFE – Aliuminio lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

PA/Aliuminio/PVC – Aliuminio lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – Aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių).

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – Aliuminio lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 30 arba 90 tablečių.
Vienadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56x1 tabletė.
Daugiadozė pakuotė, sudaryta iš vienadozių pakuočių (perforuotų vienadozių lizdinių plokštelių), kurioje yra 98x1 tabletė (2 pakuotės po 49x1 tabletę).

PA/Aliuminio/PVC – Aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28 arba 56 tabletės.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes) arba 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės arba ne visų stiprumų tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/015-028

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2011 m. balandžio mėn. 14 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (*Aliskirenum*) (hemifumarato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (*Amlodipinum*) (besilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Tamsiai geltonos spalvos, išgaubta, ovali, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „T11“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rasilamlo skiriamas pirminei arterinei hipertenzijai gydyti suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik aliskirenu arba amlodipinu, reguliuojamas nepakankamai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Rasilamlo dozė yra viena tabletė per parą.

Antihipertenzinis poveikis pasireiškia per vieną savaitę, o stipriausias poveikis stebimas maždaug po 4 savaitių. Jeigu po 4–6 savaitių nuo gydymo pradžios kraujospūdis nesureguliuojamas, vaisto dozė galima didinti iki didžiausios 300 mg aliskireno/10 mg amlodipino dozės. Vaisto dozė turi būti parenkama individualiai ir koreguojama pagal klinikinį paciento atsaką.

Rasilamlo galima skirti kartu su kitais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, išskyrus kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) cukriniu diabetu sergantiems pacientams arba esant inkstų funkcijos sutrikimui (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas pacientams, kurių kraujospūdis, gydant aliskireno arba amlodipino monoterapija, reguliuojamas nepakankamai

Rasilamlo 300 mg/5 mg gali būti skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik 300 mg aliskireno arba Rasilamlo 150 mg/5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Pacientams, kuriems vartojant vieną iš kurių nors vaisto sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų pasireiškia nepageidaujama reakcija, dėl kurių ribojamas dozės pasirinkimas, norint pasiekti panašų kraujospūdžio sumažėjimą galima keisti gydymą į Rasilamlo, kurio sudėtyje yra mažesnė tos veikliosios medžiagos dozė.

Prieš pradėdant gydyti sudėtinu vaistiniu preparatu (fiksotų dozių deriniu), gali būti rekomenduojama individualiai titruoti kiekvienos iš veikliųjų medžiagų dozę. Kai kliniškai tinkama ir suderinama su anksčiau nurodytomis dozavimo rekomendacijomis, galima apsvarstyti ir vietoje monoterapijos iš karto skirti gydymą sudėtinu vaistiniu preparatu.

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG yra, atitinkamai, 89-60 ml/min/1,73 m² arba 59-30 ml/min/1,73 m²), pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Rasilamlo nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <30 ml/min/1,73 m²).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Amlodipino dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nebuvo nustatytos. Amlodipino farmakokinetika nebuvo tirta esant sunkiems kepenų funkcijos sutrikimams, todėl Rasilamlo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas.

Senyvi asmenys (65 metų ir vyresni)

Rasilamlo vartojimo patirties, ypač 75 metų ir vyresniems pacientams, yra nedaug. Todėl šiems pacientams vaisto reikia skirti ypač atsargiai. Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė senyviems pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Vaikų populiacija

Rasilamlo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Rasilamlo draudžiama vartoti vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų, taip pat šio vaistinio preparato neturi vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kadangi yra abejonių dėl saugumo, susijusių su galima per didele aliskireno ekspozicija (žr. 4.3, 4.4, 5.2 ir 5.3 skyrius).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu. Rasilamlo reikia vartoti nedaug pavalgį, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Reikia vengti kartu vartoti vaisių sulčių ir (arba) gėrimų su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas) (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba kitiems dihidropiridino dariniams.
- Anksčiau pasireiškusi angioneurozinė edema vartojant aliskireną.
- Paveldima arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Aliskireno negalima skirti kartu su ciklosporinu ir itraconazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, ir kitais stipriais P-gp inhibitoriais (pvz., chinidinu) (žr. 4.5 skyrių).
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG <60 ml/min/1,73 m²), Rasilamlo negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB (4.5 ir 5.1 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo skilvelio išstumiamo kraujo takų obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Po ūminio miokardo infarkto pasireiškęs hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas.
- Vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Rasilamlo reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir vartojant kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų, dėl per daug sumažėjusio kraujospūdžio išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergantiems pacientams gali pasireikšti miokardo infarktas ar insultas.

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusių hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant šią sistemą veikiančių vaistinių preparatų derinius (žr. 5.1 skyrių). Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant aliskireno ir AKF inhibitorių arba ARB derinį. Vis dėlto, jei dvigubas slopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas ir kraujospūdį.

Širdies nepakankamumas

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateiityje bei mirtingumo riziką.

Duomenų apie aliskireno vartojančių pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas, sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumą nuo šių ligų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Aliskireno reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumas ir kurie gydomi furozemidu ar torazemidu (žr. 4.5 skyrių).

Simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika

Pradėjus skirti gydymą Rasilamlo toliau išvardytais atvejais gali pasireikšti simptominė hipotenzija:

- kai pacientų organizme yra žymus skysčių tūrio trūkumas arba kai pacientų organizme yra druskų trūkumas (pvz. vartojantiems dideles diuretikų dozes) arba
- kai aliskireno vartojama kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais.

Prieš pradėdant skirti Rasilamlo, būtina koreguoti skysčių tūrio ar druskų trūkumą organizme, arba pradėti gydyti reikia labai atidžiai stebint pacientų būklę. Neilgos trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu Rasilamlo skiriant nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, hipotenzijos pasireiškimo dažnis buvo nedidelis (0,2 %).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu aliskireno poveikis nebuvo tirtas hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino koncentracija serume $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija.

Rasilamlo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Rasilamlo, kaip ir kitų renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydytiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o ši poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o *AUC* rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos. Rasilamlo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, šio vaistinio preparato, kaip ir kitų kraujagysles plečiančiųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Inkstų arterijos stenozė

Apie Rasilamlo skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas aliskireno vartojimo metu šiam vaistiniam preparatui patekus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius (ARB)), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB (žr. 4.8 skyrių).

Būtina laikytis ypatingo atsargumo priemonių pacientams, linkusiems į padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradėdant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia anafilaksinės reakcijos ar angioneurozinė edema, Rasilamlo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Pacientai turi būti informuoti apie tai, kad praneštų gydytojui apie bet kokius galimus alerginių reakcijų požymius, ypač tokius kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, veido, galūnių, akių vokų, lūpų arba liežuvio patinimas. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Vaikų populiacija

Aliskirenas yra *P-glikoproteino* (P-gp) substratas, todėl vaikams, kurių P-gp vaistų pernašos sistema nesubrendusi, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija. Amžiaus, kai pernašos sistema subręsta, apibrėžti negalima (žr. 5.2 ir 5.3 skyrius). Todėl Rasilamlo draudžiama vartoti vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų, taip pat šio vaistinio preparato neturi vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų.

Turima nedaug saugumo duomenų atlikus aliskireno farmakokinetikos tyrimą ir vaistinio preparato skyrus 39 hipertenzija sirgusiems vaikams nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Rasilamlo sąveiką

Rasilamlo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Todėl šiame skyriuje pateikiama informacija, kuri žinoma apie atskirų vaisto sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų sąveiką su kitais vaistiniais preparatais.

Sveikiems savanoriams vartojant aliskireno kartu su amlodipinu, reikšmingų kurios nors veikliosios medžiagos ekspozicijos, nusistovėjus pusiausvyrinės koncentracijos farmakokinetikai (AUC rodiklio), ar didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max} rodiklio) pokyčių nenustatyta.

Informacija apie aliskireno sąveiką

Vartoti negalima kartu su (žr. 4.3 skyrių):

- *Stiprūs P-gp inhibitoriai*

Vaistų vienkartinį dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 mg ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) C_{max} maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir C_{max} atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl, aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių):

- *Vaisių sultys ir gėrimai su augalų ekstraktais*

Vaisių sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Apelsinų arba obuolių sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo, atitinkamai, 62% arba 63%. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl vaisių sulčių sudedamųjų dalių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, vaisių sulčių negalima vartoti kartu su Rasilamlo. Gėrimų su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas) vartojimo įtaka aliskireno absorbcijai neištirta. Tačiau, aliskireno rezorbciją potencialiai slopina junginiai, kurie veikia per organinių anijonų pernašos polipeptidą, ir kurių gausu vaisiuose, daržovėse ir daugelyje kitų augalinių produktų. Todėl gėrimų su augalų ekstraktais, įskaitant vaistažolių arbatas, negalima vartoti kartu su Rasilamlo.

Dviguba RAAS blokada su aliskirenu, ARB arba AKF inhibitoriais

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, ARB ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, insultas, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Atsargiai vartoti kartu:

- *P-gp sąveika*

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonažolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios vaistų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

- *Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai*

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamilu (240 mg), aliskireno AUC padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamilu, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t. y., dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamilu ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

- *Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai*

Vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai.

- *Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)*

NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių vaistinių preparatų, antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviams asmenims), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl aliskireno kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviams pacientams.

- *Furozemidas ir torazemidas*

Aliskireno skiriant kartu su furozemidu, aliskireno farmakokinetika nepakito, tačiau furozemido ekspozicija sumažėjo 20-30 % (aliskireno poveikis skiriant furozemido į raumenis arba į veną, nebuvo tirtas). Skiriant kartotines furozemido (60 mg per parą) dozes kartu su aliskirenu (300 mg/parą) pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, natrio išsiskyrimas su šlapimu ir šlapimo tūris buvo sumažėjęs per pirmąsias 4 valandas atitinkamai 31 % ir 24 %, lyginant su vartojusiais vien furozemidą. Vidutinis pacientų, kurie buvo gydyti furozemidu ir 300 mg aliskirenu, svoris (84,6 kg), buvo didesnis nei tų pacientų, kurie buvo gydyti vien furozemidu (83,4 kg). Vartojusiems 150 mg per parą aliskireno buvo stebėti mažesni pokyčiai furozemido farmakokinetikai ir veiksmingumui.

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad kartu vartojant aliskireno reikėtų vartoti didesnes torazemido dozes. Žinoma, kad torazemido ekskreciją per inkstus reguliuoja organinių anijonų nešikliai (OAN). Per inkstus išskiriamas tik nedidelis aliskireno kiekis, o šlapime aptinkama tik 0,6 % išgerto aliskireno dozės (žr. 5.2 skyrių). Tačiau nustatyta, kad aliskirenas yra organinių anijonų pernašos polipeptido 1A2 (OAPPIA2) substratas (žr. informaciją apie sąveiką su organinių anijonų pernašos polipeptido (OAPP) inhibitoriais), todėl trukdydamas absorbcijos procesą aliskirenas gali mažinti torazemido ekspoziciją plazmoje.

Pacientams, skiriant kartu aliskireno ir per burną vartojamų furozemido ar torazemido, rekomenduojama stebėti furozemido ar torazemido poveikį pradedant skirti furozemidą, torazemidą arba aliskireną ar keičiant jų dozes, kad būtų išvengta galimo ekstraląstelinio skysčio kiekio ir panašių skysčių pertekliaus organizme būklės (žr. 4.4 skyrių).

- *Varfarinas*

Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

- *Sąveika su maistu*

Maistas (turintis mažai ar daug riebalų) ženkliai sumažina aliskireno absorbciją (žr. 4.2 skyrių). Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad skirtingų maisto ir (arba) gėrimų tipų vartojimas galėtų sukelti papildomą (adityvų) poveikį, tačiau galima šio papildomo poveikio įtaka sumažėjusiam aliskireno biologiniam prieinamumui nebuvo iširta, todėl jos atmesti negalima. Reikia vengti kartu vartoti aliskireno ir vaisių sulčių arba gėrimų su augalų ekstraktais, įskaitant vaistažolių arbatas.

Nėra sąveikos

- Klinikinių aliskireno farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenololiu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

- Aliskireną skiriant kartu metforminu (↓28 %), amlodipinu (↑29 %) arba cimetidinu (↑19 %), aliskireno C_{max} arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pusiausvyrinės aliskireno koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Kartu skiriamas aliskirenas reikšmingai neįtakojo atorvastatino, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl aliskireną skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

- Aliskirenas gali nežymiai mažinti digoksino ir verapamilio biologinį prieinamumą

- *Su CYP450 susijusi vaistų sąveika*

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai veikia ir P-gp. Todėl aliskireno skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. 4.5 skyrių ir kitą informaciją apie P-gp).

- *P-gp substratai arba silpni inhibitoriai*

Reikšmingos sąveikos su atenololiu, digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pusiausvyrinei aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-gp yra svarbiausias aliskireno biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą.

- *Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. Organic anion transporting polypeptide – OATP) inhibitoriai*

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su vaisių sultimis).

Informacija apie amlodipino sąveiką

Kitų vaistinių preparatų poveikis amlodipinui

Vartoti atsargiai kartu su:

- *CYP3A4 inhibitoriais*

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamilu ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

- *CYP3A4 induktoriais*

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

- *Greipfrutais ar greipfrutų sultimis*

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

- *Dantrolenu (infuzija)*

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Amlodipino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

- Kraujospūdį mažinantis amlodipino poveikis sustiprina kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų kraujospūdį mažinantį poveikį.

- Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %, lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Sąveikos nenustatyta

- Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų metu nenustatyta amlodipino poveikio atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris bei vyrų ir moterų kontracepcija

Rasilamlo skiriančios sveikatos priežiūros specialistai turi įspėti vaisingo amžiaus moteris apie galimą vaisto vartojimo riziką nėštumo metu. Kadangi Rasilamlo negalima vartoti planuojančioms pastoti moterims, prieš planuojamą nėštumą vaistą joms reikia keisti kitokiais tinkamais antihipertenziniais vaistiniais preparatais.

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų, aliskireno negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Amlodipino vartojimo nėštumo metu saugumas neištirtas. Su žiurkėmis atlikti tyrimai toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, išskyrus tai, kad skiriant 50 kartų didesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui buvo nustatytas vėlesnis atsivedimas ir pailgėjęs atsivedimo laikotarpis (žr. 5.3 skyrių). Vaisto vartoti nėštumo metu rekomenduojama tik tuomet, kai nėra saugesnės alternatyvos ir kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Rasilamlo negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. Rasilamlo draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu gydymo metu moteris pastoja, Rasilamlo vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar aliskireno ir (arba) amlodipino išsiskiria į motinos piena. Aliskireno išsiskiria į žiurkių piena.

Kadangi informacijos apie tai, ar aliskireno ir amlodipino išsiskiria į žindyvės ar gyvūnų piena, nepakanka, negalima atmesti galimo pavojaus naujagimiui ar kūdikiui. Todėl moterims žindymo laikotarpiu Rasilamlo vartoti nerekomenduojama.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Rasilamlo.

Vaisingumas

Vartojant Rasilamlo klinikinių duomenų apie vaisingumą nėra.

Kai kuriems kalcio kanalų blokatorių vartojusiems pacientams nustatyta grįžtamų biocheminių spermatozoidų galvučių pokyčių, dėl kurių gali sutrikti apvaisinimas. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Skiriant aliskireno iki 250 mg/kg kūno svorio per parą dozę žiurkių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant Rasilamlo retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

Amlodipinas gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu amlodipino vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas tinkamai reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Toliau pateikti Rasilamlo saugumo duomenys pagrįsti klinikinių Rasilamlo tyrimų metu gauta informacija ir žinomais atskirų veikliųjų medžiagų, aliskireno ir amlodipino, saugumo duomenimis. Informacijos apie Rasilamlo saugumo duomenis 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

Dažniausios Rasilamlo sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra hipotenzija ir periferinė edema. Vartojant Rasilamlo, gali pasireikšti kuriai vienai Rasilamlo veikliajai medžiagai (aliskirenui ar amlodipinui) būdingų nepageidaujamų reakcijų, kurios išvardytos lentelėje pateiktame nepageidaujamų reakcijų sąrašė.

Lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį (pirmiausia nurodant dažniausias), naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Toliau pateiktoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant Rasilamlo arba taikant monoterapiją viena iš dviejų veikliųjų medžiagų, arba vartojant abi veikliąsias medžiagas. Jei nepageidaujamos reakcijos pastebėtos vartojant daugiau nei vieną sudėtinio preparato sudėtyje esančią veikliąją medžiagą, toliau pateiktoje lentelėje nurodytas didžiausias pasireiškimo dažnis.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Leukopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Imuninės sistemos sutrikimai	
Reti	Anafilaksinės reakcijos ^a , padidėjusio jautrumo reakcijos ^a
Labai reti	Alerginės reakcijos ^{am}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti	Hiperglikemija ^{am}
Psichikos sutrikimai	
Nedažni	Nemiga ^{am} , nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą) ^{am} , depresija ^{am}
Reti	Sumišimas ^{am}
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Mieguistumas ^{am} , galvos skausmas (ypač gydymo pradžioje) ^{am}
Nedažni	Tremoras ^{am} , skono pojūčio sutrikimas ^{am} , apalpinimas (sinkopė) ^{am} , hipestezija ^{am} , parestezija ^{am}
Labai reti	Raumenų tonuso padidėjimas ^{am} , periferinė neuropatija ^{am}
Akių sutrikimai	
Nedažni	Regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi) ^{am}
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni	Ūžesys ^{am}
Dažnis nežinomas	Svaigulys ^a
Širdies sutrikimai	
Dažni	Svaigulys ^{a,am} , palpitacija ^{a,am} , periferinė edema ^{c,a,am*}
Labai reti	Miokardo infarktas ^{am} , širdies ritmo sutrikimai (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą) ^{am}
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Veido ir kaklo paraudimas ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
Labai reti	Vaskulitas ^{am}
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni	Dusulys ^{a,am} , rinitas ^{am} , kosulys ^{a,am}
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni	Viduriavimas ^a , pilvo skausmas ^{am} , pykinimas ^{a,am}
Nedažni	Vėmimas ^{a,am} , dispepsija ^{am} , sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą) ^{am} , burnos sausmė ^{am}
Labai reti	Pankreatitas ^{am} , gastritas ^{am} , dantenu hiperplazija ^{am}

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai reti	Hepatitis ^{a,am} , gelta ^{a,am} , padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (daugiausia susijęs su cholestaze) ^{am}
Dažnis nežinomas	Sutrikusi kepenų veikla ^{a,**} , kepenų nepakankamumas ^{a,***}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni	Sunkios odos reakcijos įskaitant <i>Stevens-Johnson</i> sindromą ^a , toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ^a , burnos gleivinės reakcijos ^a , bėrimas ^{a,am} , niežėjimas ^{a,am} , dilgėlinė ^{a,am} , plaukų slinkimas ^{am} , purpura ^{am} , odos išblyškimas ^{am} , sustiprėjęs prakaitavimas ^{am} , egzantema ^{am}
Reti	Angioneurozinė edema ^a , eritema ^a
Labai reti	Daugiaformė eritema ^{am} , eksfoliacinis dermatitas ^{am} , <i>Stevens-Johnson</i> sindromas ^{am} , Kvinkės edema ^{am} , padidėjęs jautrumas šviesai ^{am}
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	Artralgija ^{a,am} , čiurnų patinimas ^{am}
Nedažni	Raumenų skausmas ^{am} , raumenų mėšlungis ^{am} , nugaros skausmas ^{am}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Ūminis inkstų nepakankamumas ^a , inkstų funkcijos sutrikimas ^a , šlapinimosi sutrikimas ^{am} , nikturija ^{am} , padažnėjęs šlapinimasis ^{am}
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni	Impotencija ^{am} , ginekomastija ^{am}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Nuovargis ^{am}
Nedažni	Krūtinės ląstos skausmas ^{am} , astenija ^{am} , skausmas ^{am} , bendras negalavimas ^{am}
Tyrimai	
Dažni	Hiperkalemija ^a
Nedažni	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ^a , padidėjęs kūno svoris ^{am} , sumažėjęs kūno svoris ^{am}
Reti	Hemoglobino kiekio sumažėjimas ^a , hematokrito sumažėjimas ^a , padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^a
Dažnis nežinomas	Hiponatremija ^a

^c Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant Rasilamlo;

^a Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant aliskireno monoterapiją;

^{am} Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant amlodipine monoterapiją;

* Periferinė edema yra žinoma amlodipino sukeliama nepageidaujama reakcija, jos pasireiškimas priklauso nuo vaisto dozės; taip pat gauta pranešimų apie šio sutrikimo pasireiškimą aliskireno vartojimo metu šiam vaistui patekus į rinką. Dažniausia klinikinių tyrimų metu pasireiškusi Rasilamlo sukelta nepageidaujama reakcija buvo periferinė edema, kurios pasireiškimo dažnis buvo toks pat ar mažesnis kaip vartojant atitinkamą amlodipino dozę, tačiau didesnis nei vartojant aliskireno;

**Pavieniai sutrikusios kepenų veiklos atvejai, kurie pasireiškė klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų nuokrypiais, rodančiais žymesnius kepenų funkcijos sutrikimus;

***Įskaitant vieną pranešimą gautą vaistiniam preparatui pasirodžius rinkoje apie „žaibinį kepenų nepakankamumą“, kai negalima atmesti, kad jį sukėlė aliskireno vartojimas.

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Rasilamlo, gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Pateiktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas:

Skiriant aliskireno pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioneurozinė edema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar į angioneurozinę edemą panašių simptomų (veido, lūpų, gerklės ir (arba) liežuvio patinimo) pasireiškimo atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daugeliui šių pacientų jau anksčiau buvo pasireiškę angioneurozinė edema ar į angioneurozinę edemą panašių simptomų, kurie kai kuriais atvejais buvo susiję su kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų (įskaitant RAAS blokatorių [AKF inhibitorių ar ARB]) vartojimu.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant ir anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Pasireiškus bet kokiems į padidėjusio jautrumo reakciją ar angioneurozinę edemą panašioms simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, pasireiškus svaiguliui), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Vaistui esant rinkoje, buvo gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų funkcijos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant aliskireno įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito retai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, aliskirenas kliniškai reikšmingai neįtakėjo bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, trigliceridų ir gliukozės nevalgius bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, pvz., AKF inhibitorių ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume.

Vaikų populiacija

Remiantis ribotais vaisto saugumo savybių duomenimis, gautais atlikus farmakokinetikos tyrimą aliskireno skiriant 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams, tikėtina, kad vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas bus panašūs į nepageidaujamų reakcijų pobūdį hipertenzija sergantiems suaugusiesiems. Kaip ir vartojant kitų RAAS blokatorių, aliskirenu gydomiems vaikams galvos skausmas yra dažnas nepageidaujamas reiškinys.

Amlodipinas

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Patirties apie Rasilamlo perdozavimo atvejus nėra. Labiausia tikėtina, kad perdozavus Rasilamlo dėl antihipertenzinio aliskireno ir amlodipino poveikio pasireiškė hipotenzija.

Perdozavus aliskireno, labiausia tikėtina, kad dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireiškė hipotenzija.

Turimi duomenys rodo, kad stipriai perdozavus amlodipino, gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Perdozavus amlodipino, pasireiškė ryškios ir galimai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos atvejų, įskaitant mirtį lėmusio šoko atvejus.

Gydymas

Jei perdozavus Rasilamlo pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominių gydymą.

Perdozavus amlodipino ir pasireiškus kliniškai reikšmingai hipotenzijai, būtina taikyti aktyvias širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą palaikančias priemones, t. y., dažnai stebėti širdies ir kvėpavimo funkcijas, pakelti galūnes, kontroliuoti cirkuliuojančių skysčių tūrį ir šlapimo išskyrimą.

Kraujagyslių tonusui ir kraujospūdžiui atstatyti gali būti naudinga skirti vazokonstriktorių tais atvejais, kai jų vartoti nėra kontraindikacijų. Poveikiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gliukonato.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas skrandžio plovimas. Nustatyta, kad sveikiems savanoriams praėjus ne daugiau kaip 2 valandoms po 10 mg amlodipino dozės pavartojimo išgėrus aktyvintosios anglies, sumažėjo amlodipino absorbcijos greitis.

Kadangi amlodipinas stipriai susijungia su plazmos baltymais, nesitikima, kad perdozavimo atveju galėtų būti naudingos dializės procedūros.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (<2 % geriamojo vaistinio preparato klirenso). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiančios priemonės, renino inhibitoriai, ATC kodas – C09XA53

Rasilamlo sudėtyje yra dvi veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios ir viena kitą papildančios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti: aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių grupei, o amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių grupei.

Rasilamlo

Sudėtinis gydymas aliskirenu ir amlodipinu pagrįstas šių dviejų vaistinių preparatų poveikiu skirtingoms, tačiau viena kitą papildančioms sistemoms, kurios reguliuoja kraujospūdį. Kalcio kanalų blokatoriai apsaugo nuo kalcio jonų patekimo į kraujagyslių sienelėse esančių lygiųjų raumenų ląsteles, todėl apsaugo nuo šių ląstelių susitraukimo ir kraujagyslių susiaurėjimo. Renino inhibitoriai slopina renino fermentinį aktyvumą, todėl blokuoja angiotenzino II, svarbiausios veikliosios renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) medžiagos, susidarymą. Angiotenzinas II sukelia kraujagyslių susiaurėjimą ir natrio bei vandens reabsorbciją. Taigi, amlodipinas tiesiogiai slopina kraujagyslių susiaurėjimą ir mažina kraujagyslių pasipriešinimą, o aliskirenas, kontroliuodamas angiotenzino II susidarymą, taip pat gali slopinti kraujagyslių susiaurėjimą, tačiau papildomai keičia vandens ir natrio pusiausvyrą tokiu būdu, kuris reikalingas normotenzinei būklei palaikyti. Dėl jungtinio aliskireno ir amlodipino poveikio šiems dviem centriniams kraujospūdį reguliuojantiems veiksniams (kraujagyslių susiaurėjimui ir nuo RAAS priklausančiam hipertenziniam veikimui) pasireiškia veiksmingesnis antihipertenzinis poveikis nei skiriant monoterapiją.

Rasilamlo poveikis buvo tirtas kelių veikliuųjų preparatų ir placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bei ilgalaikių klinikinių tyrimų metu; šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 5 570 hipertenzija sergančių pacientų, kuriems buvo lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija (diastolinis kraujospūdis buvo tarp 90 mmHg ir 109 mmHg).

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių kraujospūdžio nereguliavo vienos iš sudėtinių medžiagų monoterapija, kartą per parą paskyrus Rasilamlo, pasireiškė nuo dozės priklausomas kliniškai reikšmingas tiek sistolinio, tiek diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas.

Skiriant pacientams, kurių kraujospūdžio pakankamai nereguliavo aliskireno arba amlodipino monoterapija, po vienos savaitės trukmės gydymo Rasilamlo kraujospūdis sumažėjo labiau nei skiriant monoterapiją viena iš sudėtinių medžiagų, o stipriausias poveikis pasireiškia po keturių gydymo savaičių.

Klinikinio tyrimo metu, kai 820 atsitiktiniu būdu atrinktų pacientų, kuriems vartojant 300 mg aliskireno kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno ir amlodipino 300 mg/10 mg preparatas, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis jiems vidutiniškai sumažėjo 18,0/13,1 mmHg; šis sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis, nei skiriant 300 mg aliskireno monoterapiją. Skiriant 300 mg/5 mg sudėtinio preparato dozę, taip pat nustatytas statistiškai reikšmingai daugiau sumažėjęs kraujospūdis, nei skiriant 300 mg aliskireno monoterapiją. 584 pacientų pogrupiui 300 mg/5 mg ir 300 mg/10 mg sudėtinio aliskireno ir amlodipino preparato dozių vartojimas papildomai sumažino vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį, atitinkamai, 7,9/4,8 mmHg ir 11,7/7,7 mmHg, lyginant su 300 mg aliskireno poveikiu (šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje (pradinį) arba jo pabaigoje (vertinamosios baigties)).

Klinikinio tyrimo metu, kai 847 atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, kuriems vartojant 10 mg amlodipino kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno ir amlodipino 150 mg/10 mg ir 300 mg/10 mg preparatas, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis jiems vidutiniškai sumažėjo, atitinkamai, 11,0/9,0 mmHg ir 14,4/11,0 mmHg; šis sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis, nei skiriant 10 mg amlodipino monoterapiją. 549 pacientų pogrupiui 300 mg/5 mg ir 300 mg/10 mg sudėtinio aliskireno ir amlodipino preparato dozių vartojimas papildomai sumažino vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį, atitinkamai, 4,0/2,2 mmHg ir 7,6/4,7 mmHg, lyginant su 10 mg amlodipino vartojimu (šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje).

Tyrimo metu, kai 545 atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, kuriems vartojant 5 mg amlodipino kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno 150 mg/amlodipino 5 mg preparatas, kraujospūdis jiems sumažėjo labiau nei tiems pacientams, kurie toliau vartojo 5 mg amlodipino.

8 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo kontroliuojamo, lygiagrečių grupių, faktominio modelio klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 1 688 atsitiktiniu būdu atrinkti lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantys pacientai, duomenimis, pacientams, kurių pradinis vidutinis kraujospūdis buvo 157,3/99,7 mmHg, skiriant nuo 150 mg/5 mg iki 300 mg/10 mg Rasilamlo dozes, nustatytas nuo dozės priklausomas poveikis, ir vidutinis kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) kliniškai reikšmingai sumažėjo, atitinkamai, nuo 20,6/14,0 mmHg iki 23,9/16,5 mmHg, lyginant su 15,4/10,2 mmHg sumažėjimu 300 mg aliskireno grupėje, 21,0/13,8 mmHg sumažėjimu 10 mg amlodipino grupėje ir 6,8/5,4 mmHg sumažėjimu placebo grupėje. Šie skirtumai, lyginant su placebo grupe ir visomis aliskireno dozėmis, buvo statistiškai reikšmingi. Skiriant sudėtinį preparatą, sumažėjęs kraujospūdis išliko visą 24 valandų trukmės laikotarpį tarp dozių vartojimo. 1 069 pacientų pogrupiui Rasilamlo vartojimas vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino nuo 20,6/13,6 mmHg iki 24,2/17,3 mmHg (šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje).

Rasilamlo saugumo duomenys buvo tirti iki vienerių metų trukmės tyrimų metu.

Rasilamlo poveikis mirtingumo dėl visų priežasčių ir mirtingumo dėl širdies bei kraujagyslių ligų rodikliams, taip pat sergamumo širdies bei kraujagyslių ligomis rodikliui ir organų taikinių pažeidimui šiuo metu nėra žinomas.

Jau pabaigtų klinikinių tyrimų metu Rasilamlo buvo skirtas daugiau kaip 2 800 pacientų, įskaitant 372 pacientus, kuriems vaisto buvo skirta vienerius metus ar ilgiau. Skiriant iki 300 mg/10 mg Rasilamlo dozes, bendrasis nepageidaujamo poveikio pasireiškimo dažnis buvo panašus, kaip ir skiriant monoterapiją atskiromis sudėtinėmis medžiagomis. Nustatytas nepageidaujimų reiškinų pasireiškimo dažnis nerodo kokio nors jų atsiradimo ryšio su pacientų lytimi, amžiumi, kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Nenustatyta naujų nepageidaujimų reakcijų, kurios būtų pasireiškusios vartojant būtent Rasilamlo, be jau žinomų su atskirų sudėtinų medžiagų vartojimu susijusių nepageidaujimų reakcijų. Dvigubai aklu būdu atlikto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu 1 688 pacientų, kurie sirgo nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija, dėl kliniškai reikšmingų nepageidaujimų reiškinų vaisto vartojimą reikėjo nutraukti 1,7 % Rasilamlo vartojusių pacientų, lyginant su 1,5 % placebo grupės pacientų.

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiklus vertojant per burną, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno vėrtimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kiekį. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys vaistiniai preparatai (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50-80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Hipertenzija

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaiškė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85-90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Aliskirenas buvo iširtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Aliskireno monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant ir tam tikrų AKF inhibitorių bei ARB. 12 savaičių skiriant 300 mg aliskireno dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretikio hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretiku HCTZ bei beta adrenoblokatoriumi atenoliu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Aliskirenas pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su HCTZ.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramiprilium veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusių grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusių grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusių grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviems (≥ 65 metų) ir labai senyviems pacientams (30 % pacientų buvo ≥ 75 metų) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno dozę, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukėlė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien aliskirenu gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (<1 %) aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, 820 dalyvavusių pacientų, kuriems buvo išeminis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, prie įprastinio gydymo pridėjus aliskireno ir lyginant su placebo, nenustatyta skilvelio remodeliavimo rodiklių pokyčių, kurie vertinami pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolės tūrį.

Bendras mirčių dėl širdies bei kraujagyslių sutrikimų, hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo, pakartotinio miokardo infarkto, insulto ir atgaivinimo po staigios mirties atvejų dažnis buvo panašus aliskireno vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams reikšmingai dažniau nei placebo grupės pacientams pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir sutrikusios inkstų veiklos atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) GFG <60 ml/min/1,73 m²) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąja liga nesirgo. Prieš pradėdami dalyvauti tyrime daugeliui pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jų skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Galutiniai tyrimo rezultatai parodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,097 placebo grupės naudai (95,4 % pasikliautinumo intervalas: 0,987, 1,218, 2-kryptis $p = 0,0787$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis (38,2 % lyginant su 30,3 %). Ypatingai padidėjo inkstų funkcijos sutrikimų (14,5 % lyginant su 12,4 %), hiperkalemijos (39,1 % lyginant su 29,0 %), su hipotenzija susijusių reiškinių (19,9 % lyginant su 16,3 %) ir patvirtintų insulto vertinamųjų baigčių (3,4 % lyginant su 2,7 %) pasireiškimo dažnis. Padidėjęs insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakankamumu.

Dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo metu buvo tiriamas 150 mg aliskireno dozės poveikis (jei gerai toleravo, didinta iki 300 mg), skiriant kartu su įprastiniu gydymu 1 639 pacientams su sumažėjusia širdies išstūmimo frakcija hospitalizavimo dėl ūminio širdies nepakankamumo (III-IV funkcinės klasės pagal *NYHA*) metu, kurie buvo hemodinamiškai stabilūs atrankos metu. Pirminė vertinamoji baigtis buvo mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligų ar per 6 mėnesius pakartotinė hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo; antrinės vertinamosios baigtys buvo vertinamos po 12 mėnesių.

Tyrimas neparodė aliskireno naudos, kai buvo skiriama aliskireno kartu su įprastiniu ūminio širdies nepakankamumo gydymu, ir didino širdies ir kraujagyslių nepageidaujamų reiškinių riziką cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Tyrimo rezultatai parodė nereikšmingą aliskireno poveikį, rizikos santykis buvo 0,92 (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,76-1,12; $p = 0,41$, aliskirenas palyginti su placebo). Per 12 mėnesių buvo pranešta apie skirtingą gydymo aliskirenu poveikį bendram mirtingumui priklausomai nuo sergamumo cukriniu diabetu. Pacientų, kurie sirgo cukriniu diabetu pogrupyje rizikos santykis buvo 1,64 placebo naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 1,15-2,33), tuo tarpu rizikos santykis pacientų, kurie nesirgo cukriniu diabetu pogrupyje, buvo 0,69 aliskireno naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,50-0,94); $p = 0,0003$. Padidėjęs hiperkalemijos (20,9 % prieš 17,5%), inkstų nepakankamumo/inkstų sutrikimo (16,6 % prieš 12,1 %) ir hipotenzijos atvejų skaičius (17,1 % prieš 12,6 %), buvo stebėtas aliskireno grupėje lyginant su placebo grupe ir dažniau pasireiškė pacientams, kurie sirgo cukriniu diabetu.

Apie palankų aliskireno poveikį mirtingumui ir sergamumui širdies bei kraujagyslių ligomis duomenų kol kas nėra.

Ilgalaikio aliskireno vartojimo širdies nepakankamumu sergantiems pacientams veiksmingumo duomenų iki šiol nėra.

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo ir aktyviuoju preparatu kontroliuoto klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaisto poveikio QT intervalui nepastebėta.

Amlodipinas

Rasilamlo sudėtyje esantis amlodipinas slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų.

Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliama poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakoja filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didina širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Nustatytas palankus klinikinis amlodipino poveikis lėtine stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografiškai patvirtinta vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateityje bei mirtingumo riziką.

Vartojimas hipertenzija sergantiems pacientams

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinių ir lipidų kiekį mažinančių preparatų klinikiu tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireiškimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial – ALLHAT*); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškę miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija <35 mg/dl arba <0,906 mmol/l (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireiškimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); $p = 0,65$. Apskaičiavus antrines vertinamasias baigtis, širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupė (10,2 % lyginant su 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,02]; $p = 0,20$.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Rasilamlo tyrimų su visais pirmine arterine hipertenzija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-3 valandų. Absoliutus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2-3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno C_{max} ir iki 70 % AUC. Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, nedaug riebalų turintis maistas sumažina C_{max} iki 76% ir AUC_{0-tau} iki 67% hipertenzija sergantiems pacientams. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pernašos baltymai

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t. y., didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47-51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis pusinės vaisto eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis pobūdis

Aliskireno ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75–600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją plazmoje, tokia nelinijinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo tiesinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos tyrimo duomenimis, 39 hipertenzija sergantiems nuo 6 iki 17 metų vaikams skiriant po 2 mg/kg arba 6 mg/kg kūno svorio aliskireno dozes per parą granulių pavidalu (po 3,125 mg tabletėje), jiems farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į suaugusiesiems nustatytus šiuos rodiklius. Šio tyrimo duomenys nerodo, kad amžius, kūno svoris ar lytis turėtų reikšmingos įtakos sisteminei aliskireno ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

In vitro atlikto MDR1 aktyvumo žmogaus audiniuose tyrimo rezultatai parodė nuo amžiaus ir audinio priklausomą MDR1 (P-gp) pernašos sistemos subrendimo pobūdį. Pastebėti dideli mRNR ekspresijos lygių (iki 600 kartų) skirtumai atskiriems asmenims. Kepenų MDR1 mRNR ekspresija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė vaisių, naujagimių ir jaunesnių kaip 23 mėnesių kūdikių mėginiuose.

Amžiaus, kai pernašos sistema subręsta, apibrėžti negalima. Vaikams, kurių MDR1 (P-gp) sistema nesubrendusi, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija (žr. anksčiau skyrelį „Pernašos baltymai“ bei 4.2, 4.4 ir 5.3 skyrius).

Amlodipinas

Absorbcija

Pavartojus per burną terapinę amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandų. Apskaičiuotas absoliutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje cirkuliuojančio amlodipino yra susijungusio su plazmos baltymais.

Biotransformacija ir eliminacija

Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais; o 10 % nepakitusios medžiagos ir 60 % metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas.

Tiesinis pobūdis

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė, skiriant 5-10 mg terapines jo dozes.

Aliskirenas ir amlodipinas

Pavartojus per burną Rasilamlo, didžiausios koncentracijos susidarymo kraujo plazmoje laiko mediana aliskirenui yra 3 valandos, o amlodipinui – 8 valandos. Rasilamlo vartojant nevalgius, aliskireno ir amlodipino absorbcijų greičiai ir apimtys yra panašūs, kaip ir vartojant šių veikliųjų medžiagų atskirai. Biologinio ekvivalentiškumo tyrimų su Rasilamlo, vartojant lengvo užkandžio metu, neatlikta.

Maisto įtakos tyrimo rezultatai rodo, kad valgant įprastą daug riebalų turintį maistą ir skiriant sudėtinę 300 mg/10 mg vaisto tabletę, maistas sumažina aliskireno absorbcijos iš sudėtinės tabletės greitį ir apimtį panašiai tiek, kiek ir skiriant vien aliskireno. Maistas neįtakoja sudėtinėje tabletėje esančio amlodipino farmakokinetikos, kaip ir skiriant amlodipino atskirai.

Ypatingos pacientų grupės

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Senyviems (vyresniems kaip 65 metų) pacientams vaisto AUC rodiklis yra 50 % didesnis nei jauniems asmenims. Pacientų lytis, kūno svoris ir etninė grupė kliniškai reikšmingos įtakos aliskireno farmakokinetikai neturi.

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pusiausvyrinė jo koncentracija), santykinis vaisto AUC ir C_{max} rodiklis svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Aliskireno nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireno farmakokinetika ištirta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug (C_{max} rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr.4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl šiems pacientams pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

Amlodipinas

Laikas, per kurį pasiekama didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje, yra panašus ir senyviems, ir jauniems pacientams. Senyviems pacientams amlodipino klirensas linkęs mažėti, todėl didėja AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikotarpis. AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikotarpis pacientams, kuriems buvo stazinis širdies nepakankamumas, klinikinio tyrimo metu padidėjo tiek, kiek ir buvo tikėtasi šios amžiaus grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetikos tyrimas populiacijoje buvo atliktas 74 hipertenzija sergantiems vaikams nuo 1 iki 17 metų amžiaus (34 pacientai nuo 6 iki 12 metų, 28 pacientai nuo 13 iki 17 metų) vartojusiems amlodipiną nuo 1,25 iki 20 mg vieną arba du karus per parą. Vaikams nuo 6 iki 12 metų ir paaugliams nuo 13 iki 17 metų tipiškas oralinis klirensas buvo 22,5 ir 27,4 l/val. vyriškos lyties ir, atitinkamai 16,4 ir 21,3 l/val. moteriškos lyties. Buvo pastebėtas didelis kintamumas tarp individų. Vaikų iki 6 metų amžiaus tyrimo duomenys yra riboti.

Inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos.

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos nepakankamumas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC rodiklis didėja maždaug 40-60 %. Todėl kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams vaisto reikia vartoti atsargiai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Aliskirenas

Ikiklinikinių 2 metų trukmės tyrimų su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimų su transgeninėmis pelėmis metu kancerogeninio vaisto poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejai žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi dirginamuoju poveikiu, tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaisto dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9-11 kartų mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą doze žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta. Buvo atlikti *in vitro* tyrimai su bakterijų ir žinduolių ląstelėmis bei *in vivo* tyrimai žiurkėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaisto skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaisto ekspozicija buvo atitinkamai 1-4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Atliktas kartotinių dozių toksiškumo tyrimas su 8 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais, kuriems 4 savaites buvo skiriama 30 mg/kg, 100 mg/kg arba 300 mg/kg kūno svorio per parą aliskireno dozės. 100 mg/kg ir 300 mg/kg kūno svorio per parą dozių grupėse nustatytas didelis staigių gaišimo (per kelias valandas) ir sunkių ligotumo atvejų dažnis (šios dozės atitiko 2,3 karto ir 6,8 karto didesnes dozes nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui [DRDŽ], skaičiuojant pagal mg/m² kūno paviršiaus ploto ir 60 kg svorio suaugusiam pacientui); be to, nebuvo nustatyta gaišimo priežastis ir prieš tai nepasireiškė jokių požymių ar prodromo simptomų. Santykis tarp letalios 100 mg/kg kūno svorio per parą dozės ir 30 mg/kg kūno svorio per parą dozės, kai susidaro nepageidaujamų reiškinių nesukelianti koncentracija (angl. *no-observed-adverse-effect-level* – *NOAEL*), yra netikėtai mažas.

Atliktas kitas kartotinių dozių toksiškumo tyrimas su 14 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais, kuriems 8 savaites buvo skiriama 30 mg/kg, 100 mg/kg arba 300 mg/kg kūno svorio per parą aliskireno dozės. 300 mg/kg kūno svorio per parą dozės (atitinkančios 8,5 karto didesnę dozę nei DRDŽ, skaičiuojant pagal mg/m² kūno paviršiaus ploto ir 60 kg svorio suaugusiam pacientui) grupėje pastebėta uždelsto gaišimo atvejų, o gaišimo priežastis nenustatyta.

Išlikusiems žiurkių jaunikliams nepastebėta jokio poveikio elgsenai ar reprodukciniam aktyvumui.

Skiriant 100 mg/kg kūno svorio per parą dozę, aliskireno ekspozicija plazmoje (AUC) 8 dienų žiurkėms buvo beveik 4 kartus didesnė nei šis rodiklis 14 dienų žiurkėms. Aliskireno ekspozicija plazmoje 14 dienų žiurkėms buvo tarp 85 kartų ir 387 kartų didesnė nei šis rodiklis 64 dienų amžiaus suaugusioms žiurkėms.

Atliktas vienkartinės dozės poveikio tyrimas su 14, 21, 24, 28, 31 ar 36 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais. Gaišimo atvejų ar reikšmingo toksinio poveikio atvejų nepastebėta. Ekspozicija plazmoje 14 dienų žiurkėms buvo maždaug 100 kartų didesnė, o 21 dienos žiurkėms – 3 kartus didesnė nei šis rodiklis suaugusioms žiurkėms.

Atliktas mechanistinis tyrimas su žiurkėmis, siekiant įvertinti ryšį tarp jų amžiaus, aliskireno ekspozicijos ir MDR1 bei OATP2 ekspresijos brandos. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad su vystymusi susiję aliskireno ekspozicijos pokyčiai koreliavo su pernašos sistemų plonojoje žarnoje, kepenyse, inkstuose ir smegenyse brandos ontogeneze.

Aliskireno farmakokinetika buvo tirta 8-28 dienų amžiaus žiurkėms skiriant 3 mg/kg kūno svorio aliskireno dozę į veną. Aliskireno klirensas didėjo nuo amžiaus priklausomu pobūdžiu. 8 dienų ar 14 dienų amžiaus žiurkėms klirensas buvo panašus, tačiau šio amžiaus žiurkių organizmuose klirensas buvo tik maždaug 23 %, lyginant su klirensu 21 dienos amžiaus žiurkėms, ir 16 %, lyginant su klirensu 28 dienų amžiaus žiurkėms.

Šių tyrimų duomenys rodo, kad pernelyg didelę aliskireno ekspoziciją (>400 kartų didesnę 8 dienų amžiaus žiurkėms, lyginant su suaugusiomis žiurkėmis) ir didelį ūminio toksinio poveikio žiurkių jaunikliams dažnį lemia nesubrendusi MDR1 sistema, o tai reiškia, kad vaikams, kuriems yra nebrandi MDR1 sistema, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Amlodipinas

Amlodipino saugumo savybės gerai ištirtos tiek klinikinių, tiek ikiklinikinių tyrimų metu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuavus mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paras ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuavus mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vaisingumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato doze, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiuavus mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatyta mažesnė spermos koncentracija ir subrendusių spermatozoidų bei *Sertoli* ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalų vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozės, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms buvo panaši, o žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydomąją dozę žmogui, apskaičiuavus mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Rasilamlo

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno ir amlodipino derinys žiurkių buvo gerai toleruojamas. Su žiurkėmis atliktų 2 savaičių ir 13 savaičių trukmės geriamojo preparato toksiškumo tyrimų duomenys buvo panašūs į aliskireno ir amlodipino tyrimų duomenis, šių veikliųjų medžiagų skiriant atskirai. Nenustatyta naujo toksinio poveikio ar pasunkėjusio toksinio poveikio, kuris būtų susijęs su kurios nors sudėtinės medžiagos vartojimu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Povidonas
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas:

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

PVC/PCTFE – Aliuminio lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

PA/Aliuminio/PVC – Aliuminio lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – Aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių).

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – Aliuminio lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 30 arba 90 tablečių.
Vienadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56x1 tabletė.
Daugiadozė pakuotė, sudaryta iš vienadozių pakuočių (perforuotų vienadozių lizdinių plokštelių), kurioje yra 98x1 tabletė (2 pakuotės po 49x1 tabletę).

PA/Aliuminio/PVC – Aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28 arba 56 tabletės.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes) arba 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės arba ne visų stiprumų tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/029-042

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2011 m. balandžio mėn. 14 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (*Aliskirenum*) (hemifumarato pavidalu) ir 10 mg amlodipino (*Amlodipinum*) (besilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rusvai geltonos spalvos, išgaubta, ovali, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „T12“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rasilamlo skiriamas pirminei arterinei hipertenzijai gydyti suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik aliskirenu arba amlodipinu, reguliuojamas nepakankamai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Rasilamlo dozė yra viena tabletė per parą.

Antihipertenzinis poveikis pasireiškia per vieną savaitę, o stipriausias poveikis stebimas maždaug po 4 savaitių. Jeigu po 4–6 savaitių nuo gydymo pradžios kraujospūdis nesureguliuojamas, vaisto dozė galima didinti iki didžiausios 300 mg aliskireno/10 mg amlodipino dozės. Vaisto dozė turi būti parenkama individualiai ir koreguojama pagal klinikinį paciento atsaką.

Rasilamlo galima skirti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, išskyrus kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) cukriniu diabetu sergantiems pacientams arba esant inkstų funkcijos sutrikimui (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas pacientams, kurių kraujospūdis, gydant aliskireno arba amlodipino monoterapija, reguliuojamas nepakankamai

Rasilamlo 300 mg/10 mg gali būti skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik 300 mg aliskireno, tik 10 mg amlodipino arba Rasilamlo 150 mg/10 mg ar Rasilamlo 300 mg/5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Pacientams, kuriems vartojant vieną iš kurių nors vaisto sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų pasireiškia nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių ribojamas dozės pasirinkimas, norint pasiekti panašų kraujospūdžio sumažėjimą galima keisti gydymą į Rasilamlo, kurio sudėtyje yra mažesnė tos veikliosios medžiagos dozė.

Prieš pradėdant gydyti sudėtinu vaistiniu preparatu (fiksotų dozių deriniu), gali būti rekomenduojama individualiai titruoti kiekvienos iš veikliųjų medžiagų dozę. Kai kliniškai tinkama ir suderinama su anksčiau nurodytomis dozavimo rekomendacijomis, galima apsvarstyti ir vietoje monoterapijos iš karto skirti gydymą sudėtinu vaistiniu preparatu.

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG yra, atitinkamai, 89-60 ml/min/1,73 m² arba 59-30 ml/min/1,73 m²), pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Rasilamlo nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <30 ml/min/1,73 m²).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Amlodipino dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nebuvo nustatytos. Amlodipino farmakokinetika nebuvo tirta esant sunkiems kepenų funkcijos sutrikimams, todėl Rasilamlo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas.

Senyvi asmenys (65 metų ir vyresni)

Rasilamlo vartojimo patirties, ypač 75 metų ir vyresniems pacientams, yra nedaug. Todėl šiems pacientams vaisto reikia skirti ypač atsargiai. Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė senyviems pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Vaikų populiacija

Rasilamlo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Rasilamlo draudžiama vartoti vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų, taip pat šio vaistinio preparato neturi vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kadangi yra abejonių dėl saugumo, susijusių su galima per didele aliskireno ekspozicija (žr. 4.3, 4.4, 5.2 ir 5.3 skyrius).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu. Rasilamlo reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Reikia vengti kartu vartoti vaisių sulčių ir (arba) gėrimų su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas) (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba kitiems dihidropiridino dariniams.
- Anksčiau pasireiškusi angioneurozinė edema vartojant aliskireną.
- Paveldima arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Aliskireno negalima skirti kartu su ciklosporinu ir itrakonazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, ir kitais stipriais P-gp inhibitoriais (pvz., chinidinu) (žr. 4.5 skyrių).
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG <60 ml/min/1,73 m²), Rasilamlo negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo skilvelio išstumiamo kraujo takų obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Po ūminio miokardo infarkto pasireiškęs hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas.
- Vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Rasilamlo reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir vartojant kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų, dėl per daug sumažėjusio kraujospūdžio išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergantiems pacientams gali pasireikšti miokardo infarktas ar insultas.

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusių hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant šią sistemą veikiančių vaistinių preparatų derinius (žr. 5.1 skyrių). Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant aliskireno ir AKF inhibitorių arba ARB derinį. Vis dėlto, jei dvigubas slopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas ir kraujospūdį.

Širdies nepakankamumas

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateiityje bei mirtingumo riziką.

Duomenų apie aliskireno vartojančių pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas, sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumą nuo šių ligų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Aliskireno reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumas ir kurie gydomi furozemidu ar torazemidu (žr. 4.5 skyrių).

Simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika

Pradėjus skirti gydymą Rasilamlo toliau išvardytais atvejais gali pasireikšti simptominė hipotenzija:

- kai pacientų organizme yra žymus skysčių tūrio trūkumas arba kai pacientų organizme yra druskų trūkumas (pvz. vartojantiems dideles diuretikų dozes) arba
- kai aliskireno vartojama kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais.

Prieš pradėdant skirti Rasilamlo, būtina koreguoti skysčių tūrio ar druskų trūkumą organizme, arba pradėti gydyti reikia labai atidžiai stebint pacientų būklę. Neilgos trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu Rasilamlo skiriant nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, hipotenzijos pasireiškimo dažnis buvo nedidelis (0,2 %).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu aliskireno poveikis nebuvo tirtas hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino koncentracija serume $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija.

Rasilamlo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Rasilamlo, kaip ir kitų renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydytiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinikiška praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o AUC rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos. Rasilamlo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, šio vaistinio preparato, kaip ir kitų kraujagysles plečiančiųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Inkstų arterijos stenozė

Apie Rasilamlo skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas aliskireno vartojimo metu šiam vaistiniam preparatui patekus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius (ARB)), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB (žr. 4.8 skyrių).

Būtina laikytis ypatingo atsargumo priemonių pacientams, linkusiems į padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradėdant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia anafilaksinės reakcijos ar angioneurozinė edema, Rasilamlo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Pacientai turi būti informuoti apie tai, kad praneštų gydytojui apie bet kokius galimus alerginių reakcijų požymius, ypač tokius kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, veido, galūnių, akių vokų, lūpų arba liežuvio patinimas. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Vaikų populiacija

Aliskirenas yra *P-glikoproteino* (P-gp) substratas, todėl vaikams, kurių P-gp vaistų pernašos sistema nesubrendusi, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija. Amžiaus, kai pernašos sistema subręsta, apibrėžti negalima (žr. 5.2 ir 5.3 skyrius). Todėl Rasilamlo draudžiama vartoti vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų, taip pat šio vaistinio preparato neturi vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų.

Turima nedaug saugumo duomenų atlikus aliskireno farmakokinetikos tyrimą ir vaistinio preparato skyrus 39 hipertenzija sirgusiems vaikams nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Rasilamlo sąveiką

Rasilamlo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Todėl šiame skyriuje pateikiama informacija, kuri žinoma apie atskirų vaisto sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų sąveiką su kitais vaistiniais preparatais.

Sveikiems savanoriams vartojant aliskireno kartu su amlodipinu, reikšmingų kurios nors veikliosios medžiagos ekspozicijos, nusistovėjus pusiausvyrinės koncentracijos farmakokinetikai (AUC rodiklio), ar didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max} rodiklio) pokyčių nenustatyta.

Informacija apie aliskireno sąveiką

Vartoti negalima kartu su (žr. 4.3 skyrių):

- *Stiprūs P-gp inhibitoriai*

Vaistų vienkartinį dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 mg ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) C_{max} maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir C_{max} atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl, aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių):

- *Vaisių sultys ir gėrimai su augalų ekstraktais*

Vaisių sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Apelsinų arba obuolių sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo, atitinkamai, 62% arba 63%. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl vaisių sulčių sudedamųjų dalių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, vaisių sulčių negalima vartoti kartu su Rasilamlo. Gėrimų su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas) vartojimo įtaka aliskireno absorbcijai neištirta. Tačiau, aliskireno rezorbciją potencialiai slopina junginiai, kurie veikia per organinių anijonų pernašos polipeptidą, ir kurių gausu vaisiuose, daržovėse ir daugelyje kitų augalinių produktų. Todėl gėrimų su augalų ekstraktais, įskaitant vaistažolių arbatas, negalima vartoti kartu su Rasilamlo.

Dviguba RAAS blokada su aliskirenu, ARB arba AKF inhibitoriais

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, ARB ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, insultas, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Atsargiai vartoti kartu:

- *P-gp sąveika*

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonažolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios vaistų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

- *Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai*

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamilu (240 mg), aliskireno AUC padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamilu, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t. y., dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamilu ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

- *Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai*

Vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai.

- *Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)*

NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių vaistinių preparatų, antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems asmenims), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl aliskireno kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

- *Furozemidas ir torazemidas*

Aliskireno skiriant kartu su furozemidu, aliskireno farmakokinetika nepakito, tačiau furozemido ekspozicija sumažėjo 20-30 % (aliskireno poveikis skiriant furozemido į raumenis arba į veną, nebuvo tirtas). Skiriant kartotines furozemido (60 mg per parą) dozes kartu su aliskirenu (300 mg/parą) pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, natrio išsiskyrimas su šlapimu ir šlapimo tūris buvo sumažėjęs per pirmąsias 4 valandas atitinkamai 31 % ir 24 %, lyginant su vartojusiais vien furozemidą. Vidutinis pacientų, kurie buvo gydyti furozemidu ir 300 mg aliskirenu, svoris (84,6 kg), buvo didesnis nei tų pacientų, kurie buvo gydyti vien furozemidu (83,4 kg). Vartojusiems 150 mg per parą aliskireno buvo stebėti mažesni pokyčiai furozemido farmakokinetikai ir veiksmingumui.

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad kartu vartojant aliskireno reikėtų vartoti didesnes torazemido dozes. Žinoma, kad torazemido ekskreciją per inkstus reguliuoja organinių anijonų nešikliai (OAN). Per inkstus išskiriamas tik nedidelis aliskireno kiekis, o šlapime aptinkama tik 0,6 % išgerto aliskireno dozės (žr. 5.2 skyrių). Tačiau nustatyta, kad aliskirenas yra organinių anijonų pernašos polipeptido 1A2 (OAPPIA2) substratas (žr. informaciją apie sąveiką su organinių anijonų pernašos polipeptido (OAPP) inhibitoriais), todėl trukdydamas absorbcijos procesą aliskirenas gali mažinti torazemido ekspoziciją plazmoje.

Pacientams, skiriant kartu aliskireno ir per burną vartojamų furozemido ar torazemido, rekomenduojama stebėti furozemido ar torazemido poveikį pradedant skirti furozemidą, torazemidą arba aliskireną ar keičiant jų dozes, kad būtų išvengta galimo ekstraląstelinio skysčio kiekio ir panašių skysčių pertekliaus organizme būklės (žr. 4.4 skyrių).

- *Varfarinas*

Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

- *Sąveika su maistu*

Maistas (turintis mažai ar daug riebalų) ženkliai sumažina aliskireno absorbciją (žr. 4.2 skyrių). Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad skirtingų maisto ir (arba) gėrimų tipų vartojimas galėtų sukelti papildomą (adityvų) poveikį, tačiau galima šio papildomo poveikio įtaka sumažėjusiam aliskireno biologiniam prieinamumui nebuvo iširta, todėl jos atmesti negalima. Reikia vengti kartu vartoti aliskireno ir vaisių sulčių arba gėrimų su augalų ekstraktais, įskaitant vaistažolių arbatas.

Nėra sąveikos

- Klinikinių aliskireno farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenololiu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

- Aliskireną skiriant kartu metforminu (↓28 %), amlodipinu (↑29 %) arba cimetidinu (↑19 %), aliskireno C_{max} arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pusiausvyrinės aliskireno koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Kartu skiriamas aliskirenas reikšmingai neįtakojo atorvastatino, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl aliskireną skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

- Aliskirenas gali nežymiai mažinti digoksino ir verapamilio biologinį prieinamumą

- *Su CYP450 susijusi vaistų sąveika*

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai veikia ir P-gp. Todėl aliskireno skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. 4.5 skyrių kitą informaciją apie P-gp).

- *P-gp substratai arba silpni inhibitoriai*

Reikšmingos sąveikos su atenololiu, digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pusiausvyrinei aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-gp yra svarbiausias aliskireno biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą.

- *Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. Organic anion transporting polypeptide – OATP) inhibitoriai*

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su vaisių sultimis).

Informacija apie amlodipino sąveiką

Kitų vaistinių preparatų poveikis amlodipinui

Vartoti atsargiai kartu su:

- *CYP3A4 inhibitoriais*

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamilu ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

- *CYP3A4 induktoriais*

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

- *Greipfrutais ar greipfrutų sultimis*

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

- *Dantrolenu (infuzija)*

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Amlodipino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

- Kraujospūdį mažinantis amlodipino poveikis sustiprina kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų kraujospūdį mažinantį poveikį.

- Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %, lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Sąveikos nenustatyta

- Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų metu nenustatyta amlodipino poveikio atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris bei vyrų ir moterų kontracepcija

Rasilamlo skiriantys sveikatos priežiūros specialistai turi įspėti vaisingo amžiaus moteris apie galimą vaisto vartojimo riziką nėštumo metu. Kadangi Rasilamlo negalima vartoti planuojančioms pastoti moterims, prieš planuojamą nėštumą vaistą joms reikia keisti kitokiais tinkamais antihipertenziniais vaistiniais preparatais.

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų, aliskireno negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Amlodipino vartojimo nėštumo metu saugumas neištirtas. Su žiurkėmis atlikti tyrimai toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, išskyrus tai, kad skiriant 50 kartų didesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui buvo nustatytas vėlesnis atsivedimas ir pailgėjęs atsivedimo laikotarpis (žr. 5.3 skyrių). Vaisto vartoti nėštumo metu rekomenduojama tik tuomet, kai nėra saugesnės alternatyvos ir kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Rasilamlo negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. Rasilamlo draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu gydymo metu moteris pastoja, Rasilamlo vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar aliskireno ir (arba) amlodipino išsiskiria į motinos pieną. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pieną.

Kadangi informacijos apie tai, ar aliskireno ir amlodipino išsiskiria į žindyvės ar gyvūnų pieną, nepakanka, negalima atmesti galimo pavojaus naujagimiui ar kūdikiui. Todėl moterims žindymo laikotarpiu Rasilamlo vartoti nerekomenduojama.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Rasilamlo.

Vaisingumas

Vartojant Rasilamlo klinikinių duomenų apie vaisingumą nėra.

Kai kuriems kalcio kanalų blokatorių vartojusiems pacientams nustatyta grįžtamų biocheminių spermatozoidų galvučių pokyčių, dėl kurių gali sutrikti apvaisinimas. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Skiriant aliskireno iki 250 mg/kg kūno svorio per parą dozę žiurkių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant Rasilamlo retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

Amlodipinas gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu amlodipino vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas tinkamai reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Toliau pateikti Rasilamlo saugumo duomenys pagrįsti klinikinių Rasilamlo tyrimų metu gauta informacija ir žinomais atskirų veikliųjų medžiagų, aliskireno ir amlodipino, saugumo duomenimis. Informacijos apie Rasilamlo saugumo duomenis 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

Dažniausios Rasilamlo sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra hipotenzija ir periferinė edema. Vartojant Rasilamlo, gali pasireikšti kuriai vienai Rasilamlo veikliajai medžiagai (aliskirenui ar amlodipinui) būdingų nepageidaujamų reakcijų, kurios išvardytos lentelėje pateiktame nepageidaujamų reakcijų sąrašė.

Lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį (pirmiausia nurodant dažniausias), naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Toliau pateiktoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant Rasilamlo arba taikant monoterapiją viena iš dviejų veikliųjų medžiagų, arba vartojant abi veikliąsias medžiagas. Jei nepageidaujamos reakcijos pastebėtos vartojant daugiau nei vieną sudėtinio preparato sudėtyje esančią veikliąją medžiagą, toliau pateiktoje lentelėje nurodytas didžiausias pasireiškimo dažnis.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Leukopenija ^{am} , trombocitopenija ^{am}
Imuninės sistemos sutrikimai	
Reti	Anafilaksinės reakcijos ^a , padidėjusio jautrumo reakcijos ^a
Labai reti	Alerginės reakcijos ^{am}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti	Hiperglikemija ^{am}
Psichikos sutrikimai	
Nedažni	Nemiga ^{am} , nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą) ^{am} , depresija ^{am}
Reti	Sumišimas ^{am}
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Mieguistumas ^{am} , galvos skausmas (ypač gydymo pradžioje) ^{am}
Nedažni	Tremoras ^{am} , skono pojūčio sutrikimas ^{am} , apalpinimas (sinkopė) ^{am} , hipestezija ^{am} , parestezija ^{am}
Labai reti	Raumenų tonuso padidėjimas ^{am} , periferinė neuropatija ^{am}
Akių sutrikimai	
Nedažni	Regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi) ^{am}
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni	Ūžesys ^{am}
Dažnis nežinomas	Svaigulys ^a
Širdies sutrikimai	
Dažni	Svaigulys ^{a,am} , palpitacija ^{a,am} , periferinė edema ^{c,a,am*}
Labai reti	Miokardo infarktas ^{am} , širdies ritmo sutrikimai (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą) ^{am}
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Veido ir kaklo paraudimas ^{am} , hipotenzija ^{c,a,am}
Labai reti	Vaskulitas ^{am}
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni	Dusulys ^{a,am} , rinitas ^{am} , kosulys ^{a,am}
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni	Viduriavimas ^a , pilvo skausmas ^{am} , pykinimas ^{a,am}
Nedažni	Vėmimas ^{a,am} , dispepsija ^{am} , sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą) ^{am} , burnos sausmė ^{am}
Labai reti	Pankreatitas ^{am} , gastritas ^{am} , dantenu hiperplazija ^{am}

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai reti	Hepatitis ^{a,am} , gelta ^{a,am} , padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (daugiausia susijęs su cholestaze) ^{am}
Dažnis nežinomas	Sutrikusi kepenų veikla ^{a,**} , kepenų nepakankamumas ^{a,***}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni	Sunkios odos reakcijos įskaitant <i>Stevens-Johnson</i> sindromą ^a , toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ^a , burnos gleivinės reakcijos ^a , bėrimas ^{a,am} , niežėjimas ^{a,am} , dilgėlinė ^{a,am} , plaukų slinkimas ^{am} , purpura ^{am} , odos išblyškimas ^{am} , sustiprėjęs prakaitavimas ^{am} , egzantema ^{am}
Reti	Angioneurozinė edema ^a , eritema ^a
Labai reti	Daugiaformė eritema ^{am} , eksfoliacinis dermatitas ^{am} , <i>Stevens-Johnson</i> sindromas ^{am} , Kvinkės edema ^{am} , padidėjęs jautrumas šviesai ^{am}
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	Artralgija ^{a,am} , čiurnų patinimas ^{am}
Nedažni	Raumenų skausmas ^{am} , raumenų mėšlungis ^{am} , nugaros skausmas ^{am}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Ūminis inkstų nepakankamumas ^a , inkstų funkcijos sutrikimas ^a , šlapinimosi sutrikimas ^{am} , nikturija ^{am} , padažnėjęs šlapinimasis ^{am}
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni	Impotencija ^{am} , ginekomastija ^{am}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Nuovargis ^{am}
Nedažni	Krūtinės ląstos skausmas ^{am} , astenija ^{am} , skausmas ^{am} , bendras negalavimas ^{am}
Tyrimai	
Dažni	Hiperkalemija ^a
Nedažni	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ^a , padidėjęs kūno svoris ^{am} , sumažėjęs kūno svoris ^{am}
Reti	Hemoglobino kiekio sumažėjimas ^a , hematokrito sumažėjimas ^a , padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^a
Dažnis nežinomas	Hiponatremija ^a

^c Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant Rasilamlo;

^a Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant aliskireno monoterapiją;

^{am} Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant amlodipine monoterapiją;

* Periferinė edema yra žinoma amlodipino sukeliama nepageidaujama reakcija, jos pasireiškimas priklauso nuo vaisto dozės; taip pat gauta pranešimų apie šio sutrikimo pasireiškimą aliskireno vartojimo metu šiam vaistui patekus į rinką. Dažniausia klinikinių tyrimų metu pasireiškusi Rasilamlo sukelta nepageidaujama reakcija buvo periferinė edema, kurios pasireiškimo dažnis buvo toks pat ar mažesnis kaip vartojant atitinkamą amlodipino dozę, tačiau didesnis nei vartojant aliskireno;

**Pavieniai sutrikusios kepenų veiklos atvejai, kurie pasireiškė klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų nuokrypiais, rodančiais žymesnius kepenų funkcijos sutrikimus;

***Įskaitant vieną pranešimą gautą vaistiniam preparatui pasirodžius rinkoje apie „žaibinį kepenų nepakankamumą“, kai negalima atmesti, kad jį sukėlė aliskireno vartojimas.

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Rasilamlo, gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Pateiktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas:

Skiriant aliskireno pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioneurozinė edema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar į angioneurozinę edemą panašių simptomų (veido, lūpų, gerklės ir (arba) liežuvio patinimo) pasireiškimo atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daugeliui šių pacientų jau anksčiau buvo pasireiškę angioneurozinė edema ar į angioneurozinę edemą panašių simptomų, kurie kai kuriais atvejais buvo susiję su kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų (įskaitant RAAS blokatorių [AKF inhibitorių ar ARB]) vartojimu.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant ir anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Pasireiškus bet kokiems į padidėjusio jautrumo reakciją ar angioneurozinę edemą panašioms simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, pasireiškus svaiguliui), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Vaistui esant rinkoje, buvo gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų funkcijos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant aliskireno įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito retai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, aliskirenas kliniškai reikšmingai neįtakėjo bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, trigliceridų ir gliukozės nevalgius bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, pvz., AKF inhibitorių ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusio kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume.

Vaikų populiacija

Remiantis ribotais vaisto saugumo savybių duomenimis, gautais atlikus farmakokinetikos tyrimą aliskireno skiriant 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams, tikėtina, kad vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas bus panašūs į nepageidaujamų reakcijų pobūdį hipertenzija sergantiems suaugusiesiems. Kaip ir vartojant kitų RAAS blokatorių, aliskirenu gydomiems vaikams galvos skausmas yra dažnas nepageidaujamas reiškinys.

Amlodipinas

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Patirties apie Rasilamlo perdozavimo atvejus nėra. Labiausia tikėtina, kad perdozavus Rasilamlo dėl antihipertenzinio aliskireno ir amlodipino poveikio pasireiškė hipotenzija.

Perdozavus aliskireno, labiausia tikėtina, kad dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireiškė hipotenzija.

Turimi duomenys rodo, kad stipriai perdozavus amlodipino, gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Perdozavus amlodipino, pasireiškė ryškios ir galimai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos atvejų, įskaitant mirtį lėmusio šoko atvejus.

Gydymas

Jei perdozavus Rasilamlo pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominių gydymą.

Perdozavus amlodipino ir pasireiškus kliniškai reikšmingai hipotenzijai, būtina taikyti aktyvias širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą palaikančias priemones, t. y., dažnai stebėti širdies ir kvėpavimo funkcijas, pakelti galūnes, kontroliuoti cirkuliuojančių skysčių tūrį ir šlapimo išskyrimą.

Kraujagyslių tonusui ir kraujospūdžiui atstatyti gali būti naudinga skirti vazokonstriktorių tais atvejais, kai jų vartoti nėra kontraindikacijų. Poveikiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gliukonato.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas skrandžio plovimas. Nustatyta, kad sveikiems savanoriams praėjus ne daugiau kaip 2 valandoms po 10 mg amlodipino dozės pavartojimo išgėrus aktyvintosios anglies, sumažėjo amlodipino absorbcijos greitis.

Kadangi amlodipinas stipriai susijungia su plazmos baltymais, nesitikima, kad perdozavimo atveju galėtų būti naudingos dializės procedūros.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (<2 % geriamojo vaistinio preparato klirenso). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiančios priemonės, renino inhibitoriai, ATC kodas – C09XA53

Rasilamlo sudėtyje yra dvi veikliosios antihipertenzinių poveikiu pasižyminčios ir viena kitą papildančios medžiagos, vartojamos pirminė arterinė hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti: aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių grupei, o amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių grupei.

Rasilamlo

Sudėtinis gydymas aliskirenu ir amlodipinu pagrįstas šių dviejų vaistinių preparatų poveikiu skirtingoms, tačiau viena kitą papildančioms sistemoms, kurios reguliuoja kraujospūdį. Kalcio kanalų blokatoriai apsaugo nuo kalcio jonų patekimo į kraujagyslių sienelėse esančių lygiųjų raumenų ląsteles, todėl apsaugo nuo šių ląstelių susitraukimo ir kraujagyslių susiaurėjimo. Renino inhibitoriai slopina renino fermentinį aktyvumą, todėl blokuoja angiotenzino II, svarbiausios veikliosios renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) medžiagos, susidarymą. Angiotenzinas II sukelia kraujagyslių susiaurėjimą ir natrio bei vandens reabsorbciją. Taigi, amlodipinas tiesiogiai slopina kraujagyslių susiaurėjimą ir mažina kraujagyslių pasipriešinimą, o aliskirenas, kontroliuodamas angiotenzino II susidarymą, taip pat gali slopinti kraujagyslių susiaurėjimą, tačiau papildomai keičia vandens ir natrio pusiausvyrą tokiu būdu, kuris reikalingas normotenzinei būklei palaikyti. Dėl jungtinio aliskireno ir amlodipino poveikio šiems dviems centriniams kraujospūdį reguliuojantiems veiksniams (kraujagyslių susiaurėjimui ir nuo RAAS priklausančiam hipertenziniam veikimui) pasireiškia veiksmingesnis antihipertenzinis poveikis nei skiriant monoterapiją.

Rasilamlo poveikis buvo tirtas kelių veikliuųjų preparatų ir placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bei ilgalaikių klinikinių tyrimų metu; šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 5 570 hipertenzija sergančių pacientų, kuriems buvo lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija (diastolinis kraujospūdis buvo tarp 90 mmHg ir 109 mmHg).

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių kraujospūdis nesureguliuavo vienos iš sudėtinių medžiagų monoterapija, kartą per parą paskyrus Rasilamlo, pasireiškė nuo dozės priklausomas kliniškai reikšmingas tiek sistolinio, tiek diastolinio kraujospūdis sumažėjimas.

Skiriant pacientams, kurių kraujospūdis pakankamai nesureguliuavo aliskireno arba amlodipino monoterapija, po vienos savaitės trukmės gydymo Rasilamlo kraujospūdis sumažėjo labiau nei skiriant monoterapiją viena iš sudėtinių medžiagų, o stipriausias poveikis pasireiškia po keturių gydymo savaičių.

Klinikinio tyrimo metu, kai 820 atsitiktiniu būdu atrinktų pacientų, kuriems vartojant 300 mg aliskireno kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno ir amlodipino 300 mg/10 mg preparatas, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis jiems vidutiniškai sumažėjo 18,0/13,1 mmHg; šis sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis, nei skiriant 300 mg aliskireno monoterapiją. Skiriant 300 mg/5 mg sudėtinio preparato dozę, taip pat nustatytas statistiškai reikšmingai daugiau sumažėjęs kraujospūdis, nei skiriant 300 mg aliskireno monoterapiją. 584 pacientų pogrupiui 300 mg/5 mg ir 300 mg/10 mg sudėtinio aliskireno ir amlodipino preparato dozių vartojimas papildomai sumažino vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį, atitinkamai, 7,9/4,8 mmHg ir 11,7/7,7 mmHg, lyginant su 300 mg aliskireno poveikiu (šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdis pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje (pradinį) arba jo pabaigoje (vertinamosios baigties)).

Klinikinio tyrimo metu, kai 847 atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, kuriems vartojant 10 mg amlodipino kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno ir amlodipino 150 mg/10 mg ir 300 mg/10 mg preparatas, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis jiems vidutiniškai sumažėjo, atitinkamai, 11,0/9,0 mmHg ir 14,4/11,0 mmHg; šis sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis, nei skiriant 10 mg amlodipino monoterapiją. 549 pacientų pogrupiui 300 mg/5 mg ir 300 mg/10 mg sudėtinio aliskireno ir amlodipino preparato dozių vartojimas papildomai sumažino vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį, atitinkamai, 4,0/2,2 mmHg ir 7,6/4,7 mmHg, lyginant su 10 mg amlodipino vartojimu (šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdis pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje).

Tyrimo metu, kai 545 atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, kuriems vartojant 5 mg amlodipino kraujospūdis nebuvo tinkamai reguliuojamas, buvo paskirtas sudėtinis aliskireno 150 mg/amlodipino 5 mg preparatas, kraujospūdis jiems sumažėjo labiau nei tiems pacientams, kurie toliau vartojo 5 mg amlodipino.

8 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo kontroliuojamo, lygiagrečių grupių, faktominio modelio klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 1 688 atsitiktiniu būdu atrinkti lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantys pacientai, duomenimis, pacientams, kurių pradinis vidutinis kraujospūdis buvo 157,3/99,7 mmHg, skiriant nuo 150 mg/5 mg iki 300 mg/10 mg Rasilamlo dozes, nustatytas nuo dozės priklausomas poveikis, ir vidutinis kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) kliniškai reikšmingai sumažėjo, atitinkamai, nuo 20,6/14,0 mmHg iki 23,9/16,5 mmHg, lyginant su 15,4/10,2 mmHg sumažėjimu 300 mg aliskireno grupėje, 21,0/13,8 mmHg sumažėjimu 10 mg amlodipino grupėje ir 6,8/5,4 mmHg sumažėjimu placebo grupėje. Šie skirtumai, lyginant su placebo grupe ir visomis aliskireno dozėmis, buvo statistiškai reikšmingi. Skiriant sudėtinį preparatą, sumažėjęs kraujospūdis išliko visą 24 valandų trukmės laikotarpį tarp dozių vartojimo. 1 069 pacientų pogrupiui Rasilamlo vartojimas vidutinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino nuo 20,6/13,6 mmHg iki 24,2/17,3 mmHg (šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje).

Rasilamlo saugumo duomenys buvo tirti iki vienerių metų trukmės tyrimų metu.

Rasilamlo poveikis mirtingumo dėl visų priežasčių ir mirtingumo dėl širdies bei kraujagyslių ligų rodikliams, taip pat sergamumo širdies bei kraujagyslių ligomis rodikliui ir organų taikinių pažeidimui šiuo metu nėra žinomas.

Jau pabaigtų klinikinių tyrimų metu Rasilamlo buvo skirtas daugiau kaip 2 800 pacientų, įskaitant 372 pacientus, kuriems vaisto buvo skirta vienerius metus ar ilgiau. Skiriant iki 300 mg/10 mg Rasilamlo dozes, bendrasis nepageidaujamo poveikio pasireiškimo dažnis buvo panašus, kaip ir skiriant monoterapiją atskiromis sudėtinėmis medžiagomis. Nustatytas nepageidujamų reiškinių pasireiškimo dažnis nerodo kokio nors jų atsiradimo ryšio su pacientų lytimi, amžiumi, kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Nenustatyta naujų nepageidujamų reakcijų, kurios būtų pasireiškusios vartojant būtent Rasilamlo, be jau žinomų su atskirų sudėtinų medžiagų vartojimu susijusių nepageidujamų reakcijų. Dvigubai aklu būdu atlikto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu 1 688 pacientų, kurie sirgo nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija, dėl kliniškai reikšmingų nepageidujamų reiškinių vaisto vartojimą reikėjo nutraukti 1,7 % Rasilamlo vartojusių pacientų, lyginant su 1,5 % placebo grupės pacientų.

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiklus vertojant per burną, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno vūrtimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kiekį. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys vaistiniai preparatai (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50-80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Hipertenzija

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85-90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Aliskirenas buvo iširtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Aliskireno monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant ir tam tikrų AKF inhibitorių bei ARB. 12 savaičių skiriant 300 mg aliskireno dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretikų hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretikų HCTZ bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Aliskirenas pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su HCTZ.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramipriliumi veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusiųjų grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviams (≥ 65 metų) ir labai senyviems pacientams (30 % pacientų buvo ≥ 75 metų) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno dozę, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukėlė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien aliskirenu gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (<1 %) aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, 820 dalyvavusių pacientų, kuriems buvo išeminis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, prie įprastinio gydymo pridėjus aliskireno ir lyginant su placebo, nenustatyta skilvelio remodeliavimo rodiklių pokyčių, kurie vertinami pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolės tūrį.

Bendras mirčių dėl širdies bei kraujagyslių sutrikimų, hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo, pakartotinio miokardo infarkto, insulto ir atgaivinimo po staigios mirties atvejų dažnis buvo panašus aliskireno vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams reikšmingai dažniau nei placebo grupės pacientams pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir sutrikusios inkstų veiklos atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) GFG < 60 ml/min/1,73 m²) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąją ligą nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugeliui pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jų skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Galutiniai tyrimo rezultatai parodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,097 placebo grupės naudai (95,4 % pasikliautinumo intervalas: 0,987, 1,218, 2-kryptis $p = 0,0787$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis (38,2 % lyginant su 30,3 %). Ypatingai padidėjo inkstų funkcijos sutrikimų (14,5 % lyginant su 12,4 %), hiperkalemijos (39,1 % lyginant su 29,0 %), su hipotenzija susijusių reiškinių (19,9 % lyginant su 16,3 %) ir patvirtintų insulto vertinamųjų baigčių (3,4 % lyginant su 2,7 %) pasireiškimo dažnis. Padidėjęs insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakankamumu.

Dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo metu buvo tiriamas 150 mg aliskireno dozės poveikis (jei gerai toleravo, didinta iki 300 mg), skiriant kartu su įprastiniu gydymu 1 639 pacientams su sumažėjusia širdies išstūmimo frakcija hospitalizavimo dėl ūminio širdies nepakankamumo (III-IV funkcinės klasės pagal *NYHA*) metu, kurie buvo hemodinamiškai stabilūs atrankos metu. Pirminė vertinamoji baigtis buvo mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligų ar per 6 mėnesius pakartotinė hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo; antrinės vertinamosios baigtys buvo vertinamos po 12 mėnesių.

Tyrimas neparodė aliskireno naudos, kai buvo skiriama aliskireno kartu su įprastiniu ūminio širdies nepakankamumo gydymu, ir didino širdies ir kraujagyslių nepageidaujamų reiškinių riziką cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Tyrimo rezultatai parodė nereikšmingą aliskireno poveikį, rizikos santykis buvo 0,92 (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,76-1,12; $p = 0,41$, aliskirenas palyginti su placebo). Per 12 mėnesių buvo pranešta apie skirtingą gydymo aliskirenu poveikį bendram mirtingumui priklausomai nuo sergamumo cukriniu diabetu. Pacientų, kurie sirgo cukriniu diabetu pogrupyje rizikos santykis buvo 1,64 placebo naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 1,15-2,33), tuo tarpu rizikos santykis pacientų, kurie nesirgo cukriniu diabetu pogrupyje, buvo 0,69 aliskireno naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,50-0,94); $p = 0,0003$. Padidėjęs hiperkalemijos (20,9 % prieš 17,5%), inkstų nepakankamumo/inkstų sutrikimo (16,6 % prieš 12,1 %) ir hipotenzijos atvejų skaičius (17,1 % prieš 12,6 %), buvo stebėtas aliskireno grupėje lyginant su placebo grupe ir dažniau pasireiškė pacientams, kurie sirgo cukriniu diabetu.

Apie palankų aliskireno poveikį mirtingumui ir sergamumui širdies bei kraujagyslių ligomis duomenų kol kas nėra.

Ilgalaikio aliskireno vartojimo širdies nepakankamumu sergantiems pacientams veiksmingumo duomenų iki šiol nėra.

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo ir aktyviuoju preparatu kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaisto poveikio QT intervalui nepastebėta.

Amlodipinas

Rasilamlo sudėtyje esantis amlodipinas slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų.

Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliama poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakojo filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didina širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Nustatytas palankus klinikinis amlodipino poveikis lėtine stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografiškai patvirtinta vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateityje bei mirtingumo riziką.

Vartojimas hipertenzija sergantiems pacientams

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinių ir lipidų kiekį mažinančių preparatų klininiu tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireiškimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial – ALLHAT*); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškęs miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija <35 mg/dl arba <0,906 mmol/l (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireiškimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); $p = 0,65$. Apskaičiavus antrines vertinamąsias baigtis, širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupė (10,2 % lyginant su 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,02]; $p = 0,20$.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Rasilamlo tyrimų su visais pirmine arterine hipertenzija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-3 valandų. Absoliutus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2-3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno C_{max} ir iki 70 % AUC. Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, nedaug riebalų turintis maistas sumažina C_{max} iki 76% ir AUC_{0-tau} iki 67% hipertenzija sergantiems pacientams. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pernašos baltymai

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t. y., didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47-51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis pusinės vaisto eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis pobūdis

Aliskireno ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75–600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją plazmoje, tokia nelinijinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo tiesinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos tyrimo duomenimis, 39 hipertenzija sergantiems nuo 6 iki 17 metų vaikams skiriant po 2 mg/kg arba 6 mg/kg kūno svorio aliskireno dozes per parą granulių pavidalu (po 3,125 mg tabletėje), jiems farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į suaugusiesiems nustatytus šiuos rodiklius. Šio tyrimo duomenys nerodo, kad amžius, kūno svoris ar lytis turėtų reikšmingos įtakos sisteminei aliskireno ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

In vitro atlikto MDR1 aktyvumo žmogaus audiniuose tyrimo rezultatai parodė nuo amžiaus ir audinio priklausomą MDR1 (P-gp) pernašos sistemos subrendimo pobūdį. Pastebėti dideli mRNR ekspresijos lygių (iki 600 kartų) skirtumai atskiriems asmenims. Kepenų MDR1 mRNR ekspresija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė vaisių, naujagimių ir jaunesnių kaip 23 mėnesių kūdikių mėginiuose.

Amžiaus, kai pernašos sistema subręsta, apibrėžti negalima. Vaikams, kurių MDR1 (P-gp) sistema nesubrendusi, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija (žr. anksčiau skyrelį „Pernašos baltymai“ bei 4.2, 4.4 ir 5.3 skyrius).

Amlodipinas

Absorbcija

Pavartojus per burną terapinę amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandų. Apskaičiuotas absoliutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje cirkuliuojančio amlodipino yra susijungusio su plazmos baltymais.

Biotransformacija ir eliminacija

Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais; o 10 % nepakitusios medžiagos ir 60 % metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas.

Tiesinis pobūdis

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė, skiriant 5-10 mg terapines jo dozes.

Aliskirenas ir amlodipinas

Pavartojus per burną Rasilamlo, didžiausios koncentracijos susidarymo kraujo plazmoje laiko mediana aliskirenui yra 3 valandos, o amlodipinui – 8 valandos. Rasilamlo vartojant nevalgius, aliskireno ir amlodipino absorbcijų greičiai ir apimtys yra panašūs, kaip ir vartojant šių veikliųjų medžiagų atskirai. Biologinio ekvivalentiškumo tyrimų su Rasilamlo, vartojant lengvo užkandžio metu, neatlikta.

Maisto įtakos tyrimo rezultatai rodo, kad valgant įprastą daug riebalų turintį maistą ir skiriant sudėtinę 300 mg/10 mg vaisto tabletę, maistas sumažina aliskireno absorbcijos iš sudėtinės tabletės greitį ir apimtį panašiai tiek, kiek ir skiriant vien aliskireno. Maistas neįtakoja sudėtinėje tabletėje esančio amlodipino farmakokinetikos, kaip ir skiriant amlodipino atskirai.

Ypatingos pacientų grupės

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Senyviems (vyresniems kaip 65 metų) pacientams vaisto AUC rodiklis yra 50 % didesnis nei jauniems asmenims. Pacientų lytis, kūno svoris ir etninė grupė kliniškai reikšmingos įtakos aliskireno farmakokinetikai neturi.

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pusiausvyrinė jo koncentracija), santykinis vaisto AUC ir C_{max} rodiklis svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Aliskireno nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireno farmakokinetika iširta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug (C_{max} rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr.4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl šiems pacientams pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

Amlodipinas

Laikas, per kurį pasiekama didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje, yra panašus ir senyviems, ir jauniems pacientams. Senyviems pacientams amlodipino klirensas linkęs mažėti, todėl didėja AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikotarpis. AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikotarpis pacientams, kuriems buvo stazinis širdies nepakankamumas, klinikinio tyrimo metu padidėjo tiek, kiek ir buvo tikėtasi šios amžiaus grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetikos tyrimas populiacijoje buvo atliktas 74 hipertenzija sergantiems vaikams nuo 1 iki 17 metų amžiaus (34 pacientai nuo 6 iki 12 metų, 28 pacientai nuo 13 iki 17 metų) vartojusiems amlodipiną nuo 1,25 iki 20 mg vieną arba du karus per parą. Vaikams nuo 6 iki 12 metų ir paaugliams nuo 13 iki 17 metų tipiškas oralinis klirensas buvo 22,5 ir 27,4 l/val. vyriškos lyties ir, atitinkamai 16,4 ir 21,3 l/val. moteriškos lyties. Buvo pastebėtas didelis kintamumas tarp individų. Vaikų iki 6 metų amžiaus tyrimo duomenys yra riboti.

Inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos.

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos nepakankamumas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC rodiklis didėja maždaug 40-60 %. Todėl kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams vaisto reikia vartoti atsargiai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Aliskirenas

Ikiklinikinių 2 metų trukmės tyrimų su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimų su transgeninėmis pelėmis metu kancerogeninio vaisto poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi dirginamuoju poveikiu, tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaisto dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9-11 kartų mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą doze žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta. Buvo atlikti *in vitro* tyrimai su bakterijų ir žinduolių ląstelėmis bei *in vivo* tyrimai žiurkėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaisto skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaisto ekspozicija buvo atitinkamai 1-4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Atliktas kartotinių dozių toksiškumo tyrimas su 8 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais, kuriems 4 savaites buvo skiriama 30 mg/kg, 100 mg/kg arba 300 mg/kg kūno svorio per parą aliskireno dozės. 100 mg/kg ir 300 mg/kg kūno svorio per parą dozių grupėse nustatytas didelis staigių gaišimo (per kelias valandas) ir sunkių ligotumo atvejų dažnis (šios dozės atitiko 2,3 karto ir 6,8 karto didesnes dozes nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui [DRDŽ], skaičiuojant pagal mg/m² kūno paviršiaus ploto ir 60 kg svorio suaugusiam pacientui); be to, nebuvo nustatyta gaišimo priežastis ir prieš tai nepasireiškė jokių požymių ar prodromo simptomų. Santykis tarp letalios 100 mg/kg kūno svorio per parą dozės ir 30 mg/kg kūno svorio per parą dozės, kai susidaro nepageidaujamų reiškinių nesukelianti koncentracija (angl. *no-observed-adverse-effect-level* – *NOAEL*), yra netikėtai mažas.

Atliktas kitas kartotinių dozių toksiškumo tyrimas su 14 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais, kuriems 8 savaites buvo skiriama 30 mg/kg, 100 mg/kg arba 300 mg/kg kūno svorio per parą aliskireno dozės. 300 mg/kg kūno svorio per parą dozės (atitinkančios 8,5 karto didesnę dozę nei DRDŽ, skaičiuojant pagal mg/m² kūno paviršiaus ploto ir 60 kg svorio suaugusiam pacientui) grupėje pastebėta uždelsto gaišimo atveju, o gaišimo priežastis nenustatyta.

Išlikusiems žiurkių jaunikliams nepastebėta jokio poveikio elgsenai ar reprodukciniam aktyvumui.

Skiriant 100 mg/kg kūno svorio per parą dozę, aliskireno ekspozicija plazmoje (AUC) 8 dienų žiurkėms buvo beveik 4 kartus didesnė nei šis rodiklis 14 dienų žiurkėms. Aliskireno ekspozicija plazmoje 14 dienų žiurkėms buvo tarp 85 kartų ir 387 kartų didesnė nei šis rodiklis 64 dienų amžiaus suaugusioms žiurkėms.

Atliktas vienkartinės dozės poveikio tyrimas su 14, 21, 24, 28, 31 ar 36 dienų po atsivedimo žiurkių jaunikliais. Gaišimo atvejų ar reikšmingo toksinio poveikio atvejų nepastebėta. Ekspozicija plazmoje 14 dienų žiurkėms buvo maždaug 100 kartų didesnė, o 21 dienos žiurkėms – 3 kartus didesnė nei šis rodiklis suaugusioms žiurkėms.

Atliktas mechanistinis tyrimas su žiurkėmis, siekiant įvertinti ryšį tarp jų amžiaus, aliskireno ekspozicijos ir MDR1 bei OATP2 ekspresijos brandos. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad su vystymusi susiję aliskireno ekspozicijos pokyčiai koreliavo su pernašos sistemų plonojoje žarnoje, kepenyse, inkstuose ir smegenyse brandos ontogeneze.

Aliskireno farmakokinetika buvo tirta 8-28 dienų amžiaus žiurkėms skiriant 3 mg/kg kūno svorio aliskireno dozę į veną. Aliskireno klirensas didejo nuo amžiaus priklausomu pobūdžiu. 8 dienų ar 14 dienų amžiaus žiurkėms klirensas buvo panašus, tačiau šio amžiaus žiurkių organizmuose klirensas buvo tik maždaug 23 %, lyginant su klirensu 21 dienos amžiaus žiurkėms, ir 16 %, lyginant su klirensu 28 dienų amžiaus žiurkėms.

Šių tyrimų duomenys rodo, kad pernelyg didelę aliskireno ekspoziciją (>400 kartų didesnę 8 dienų amžiaus žiurkėms, lyginant su suaugusiomis žiurkėmis) ir didelį ūminio toksinio poveikio žiurkių jaunikliams dažnį lemia nesubrendusi MDR1 sistema, o tai reiškia, kad vaikams, kuriems yra nebrandi MDR1 sistema, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Amlodipinas

Amlodipino saugumo savybės gerai ištirtos tiek klinikinių, tiek ikiklinikinių tyrimų metu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuavus mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paras ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuavus mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vaisingumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato doze, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiuavus mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatyta mažesnė spermos koncentracija ir subrendusių spermatozoidų bei *Sertoli* ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalų vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozės, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms buvo panaši, o žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydymą dozę žmogui, apskaičiuavus mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Rasilamlo

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno ir amlodipino derinys žiurkių buvo gerai toleruojamas. Su žiurkėmis atliktų 2 savaičių ir 13 savaičių trukmės geriamojo preparato toksiškumo tyrimų duomenys buvo panašūs į aliskireno ir amlodipino tyrimų duomenis, šių veikliųjų medžiagų skiriant atskirai. Nenustatyta naujo toksinio poveikio ar pasunkėjusio toksinio poveikio, kuris būtų susijęs su kurios nors sudėtinės medžiagos vartojimu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Povidonas
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas:

Hipromeliozė
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

PVC/PCTFE – Aliuminio lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

PA/Aliuminio/PVC – Aliuminio lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – Aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių).

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – Aliuminio lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 30 arba 90 tablečių.
Vienadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56x1 tabletė.
Daugiadozė pakuotė, sudaryta iš vienadozių pakuočių (perforuotų vienadozių lizdinių plokštelių), kurioje yra 98x1 tabletė (2 pakuotės po 49x1 tabletę).

PA/Aliuminio/PVC – Aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28 arba 56 tabletės.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes) arba 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės arba ne visų stiprumų tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/043-056

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2011 m. balandžio mėn. 14 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI AR KARTONO DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
56x1 tabletė
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/001	14 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/010	14 tablečių (PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/002	28 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/011	28 tablečių (PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/003	30 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/004	56 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/012	56 tablečių (PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/007	56x1 tablečių (PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/005	90 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/006	98 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49 tabletes), dalis.
Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49x1 tabletę), dalis.
Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 20 pakuočių (kiekvienoje jų yra po 14 tablečių), dalis.
Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/013	98 tabletės (2x49, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/008	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/009	280 tablečių (20x14, PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/014	280 tablečių (20x14, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĒLYNAJĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenium/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/013	98 tabletės (2x49, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/008	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/009	280 tablečių (20x14, PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/014	280 tablečių (20x14, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/ALIUMINIO/PVC)
TIK KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTA VIENADOZĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (PCTFE)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI AR KARTONO DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 10 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
56x1 tabletė
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/015	14 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/024	14 tablečių (PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/016	28 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/025	28 tablečių (PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/017	30 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/018	56 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/026	56 tablečių (PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/021	56x1 tabletė (PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/019	90 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/020	98 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 10 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49 tabletės), dalis.
Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49x1 tabletę), dalis.
Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 20 pakuočių (kiekvienoje jų yra po 14 tablečių), dalis.
Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/027	98 tabletės (2x49, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/022	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/023	280 tablečių (20x14, PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/028	280 tablečių (20x14, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNAJĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 10 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/027	98 tabletės (2x49, PA/Aluminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/022	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/023	280 tablečių (20x14, PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/028	280 tablečių (20x14, PA/Aluminio/PVC lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/ALIUMINIO/PVC)
TIK KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTA VIENADOŽĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (PCTFE)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI AR KARTONO DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
56x1 tabletė
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTĖBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/029	14 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/038	14 tablečių (PA/Aluminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/030	28 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/039	28 tablečių (PA/Aluminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/031	30 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/032	56 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/040	56 tablečių (PA/Aluminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/035	56x1 tabletė (PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/033	90 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/034	98 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49 tabletes), dalis.
Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49x1 tabletę), dalis.
Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 20 pakuočių (kiekvienoje jų yra po 14 tablečių), dalis.
Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/041	98 tabletės (2x49, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/036	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/037	280 tablečių (20x14, PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/042	280 tablečių (20x14, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNAJĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/041	98 tabletės (2x49, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/036	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/037	280 tablečių (20x14, PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/042	280 tablečių (20x14, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/ALIUMINIO/PVC)
TIK KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTA VIENADOZĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (PCTFE)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI AR KARTONO DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 10 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
56x1 tabletė
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/043	14 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/052	14 tablečių (PA/Aluminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/044	28 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/053	28 tablečių (PA/Aluminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/045	30 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/046	56 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/054	56 tablečių (PA/Aluminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/049	56x1 tabletė (PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/047	90 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/048	98 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 10 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49 tabletes), dalis.
Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49x1 tabletę), dalis.
Daugiadozės pakuotės, kurią sudaro 20 pakuočių (kiekvienoje jų yra po 14 tablečių), dalis.
Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/055	98 tabletės (2x49, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/050	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/051	280 tablečių (20x14, PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/056	280 tablečių (20x14, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNAJĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 10 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/686/055	98 tabletės (2x49, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/050	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/051	280 tablečių (20x14, PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/686/056	280 tablečių (20x14, PA/Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/ALIUMINIO/PVC)
TIK KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTA VIENADOZĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (PCTFE)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletės
Aliskirenum/Amlodipinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts nedereģistrēots

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rasilamlo 150 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Rasilamlo 150 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Rasilamlo 300 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Rasilamlo 300 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/Amlodipinas (*Aliskirenum/Amlodipinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rasilamlo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rasilamlo
3. Kaip vartoti Rasilamlo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rasilamlo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rasilamlo ir kam jis vartojamas

Kas yra Rasilamlo

Rasilamlo sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų, vadinamų aliskirenu ir amlodipinu. Abi šios medžiagos padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį (sergant hipertenzija).

Aliskirenas yra renino inhibitorius. Jis sumažina organizme gaminamo angiotenzino II kiekį. Angiotenzinas II skatina siaurėti kraujagysles ir dėl to didėja kraujospūdis. Sumažinus angiotenzino II kiekį, kraujagyslės gali atsipalaiduoti, ir todėl kraujospūdis mažėja.

Amlodipinas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama kalcio kanalų blokatoriais; šie vaistai padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį. Amlodipinas skatina kraujagysles išsiplėsti ir atsipalaiduoti, todėl kraujospūdis mažėja.

Padidėjęs kraujospūdis didina krūvį širdžiai ir arterijoms. Jei kraujospūdis yra padidėjęs ilgai, tokia būklė gali pažeisti galvos smegenų, širdies ir inkstų kraujagysles bei sukelti insultą, širdies nepakankamumą, širdies smūgį ar inkstų nepakankamumą. Sumažinus kraujospūdį iki normalaus, minėtų ligų išsivystymo pavojus sumažėja.

Kam Rasilamlo vartojamas

Rasilamlo vartojamas padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, vartojant tik aliskireno arba amlodipino, reguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rasilamlo

Rasilamlo vartoti negalima

- jeigu yra alergija aliskirenui ar amlodipinui, bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) ar kitiems dihidropiridinų grupės vaistams (vadinamiesiems kalcio kanalų blokatoriams);
- jeigu Jums buvo pasireiškusios žemiau išvardintos angioneurozinės edemos formos (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas):
 - angioneurozinė edema (vartojant aliskireno),
 - paveldima angioneurozinė edema,
 - nežinomos kilmės angioneurozinė edema;
- jeigu esate nuo trijų iki devynių mėnesių nėščia;
- jeigu vartojate kurių nors iš išvardytų vaistų:
 - ciklosporino (organų atmetimui po transplantacijos išvengti arba kitoms būklėms, pavyzdžiui, reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti vartojamo vaisto),
 - itrakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
 - chinidino (širdies ritmo atstatymui vartojamo vaisto);
- jeigu Jūs sergate diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas vienos iš šių grupių vaistas, skirtas padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, toks kaip enalaprilis, lizinoprilis, ramiprilisarba
 - angiotenzino II receptoriaus blokatorius, toks kaip valsartanas, telmisartanas, irbesartanas;
- jeigu pacientui yra mažiau kaip 2 metai;
- jeigu Jums yra labai sumažėjęs kraujospūdis;
- jeigu Jums pasireiškia šokas, įskaitant kardiogeninį šoką;
- jeigu Jums yra susiaurėjęs aortos voržuvas širdyje (yra aortos stenozė);
- jeigu po ūminio širdies smūgio Jums išsivystė širdies nepakankamumas.

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, nepradėkite vartoti Rasilamlo ir pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Rasilamlo:

- jeigu Jums pasireiškia vėmimas ar viduriavimas arba jeigu vartojate diuretikų (šlapimą varančių vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį);
- jeigu Jums buvo pasireiškusi angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas); jei taip atsiktų, nutraukite Rasilamlo vartojimą ir kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šioms grupėms priskirtų vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, tokių kaip enalaprilis, lizinoprilis, ramiprilisarba
 - angiotenzino II receptoriaus blokatorių, tokių kaip valsartanas, telmisartanas, irbesartanas.
- jeigu sergate diabetu (padidėjęs cukraus kiekis kraujyje);
- jeigu sergate širdies liga;
- jeigu laikotės sumažinto druskos kiekio maiste dietos;
- jeigu 24 valandas ar ilgiau labai sumažėjo išskiriamo šlapimo kiekis ir (arba) jeigu Jums yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (pvz., Jums reikia atlikti dializės procedūras) arba yra Jūsų inkstus krauju aprūpinančios arterijos susiaurėjimas ar užsikimšimas;
- jeigu Jums sutrikusi inkstų veikla, Jūsų gydytojas įvertins ar skirti Jums Rasilamlo ir gali norėti Jus atidžiau stebėti;
- jeigu sergate kepenų liga (yra sutrikusi kepenų veikla);

- jeigu Jums yra inkstų arterijos stenozė (susiaurėjusios kraujagyslės viename ar abiejuose inkstuose);
- jeigu Jums yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (širdies liga, kai širdis negali tiekti pakankamai kraujo į įvairias kūno dalis).

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Rasilamlo vartoti negalima“.

Vaikams ir paaugliams

Rasilamlo skirtas vartoti suaugusiesiems.

Rasilamlo draudžiama vartoti vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų. Vaisto neturi vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, ir jo nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus.

Senyviems asmenims

Daugumai 65 metų ir vyresniems pacientams 300 mg aliskireno dozė nedavė papildomos naudos kraujospūdžio mažinimui lyginant su 150 mg doze.

Kiti vaistai ir Rasilamlo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate toliau išvardytų vaistų:

- jeigu vartojate angiotenzino II receptorių blokatorių arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Rasilamlo vartoti negalima“ ir „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti skirtų vaistų, diuretikų (šlapimą varančių vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį), ypač kalio kiekį organizme didinančių vaistinių preparatų, kalio papildų, druskos pakaitalų, kuriuose yra kalio, ar heparino;
- ketokonazolo (grybelinėms infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- verapamilio, vaisto, skirto mažinti aukštą kraujospūdį, atstatyti širdies ritmą arba gydyti krūtinės angina;
- klaritromicino, telitromicino, eritromicino (infekcijoms gydyti vartojamų antibiotikų);
- amjodarono (sutrikusiam širdies ritmui gydyti vartojamo vaisto);
- atorvastatino (padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti vartojamo vaisto);
- furozemido ar torazemido (diuretikais vadinamų vaistų grupei priklausančių vaistų), kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- vaistų nuo epilepsijos (pvz., karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, fosfenitoino, primidono);
- rifampicino (apsaugoti nuo infekcijų ar infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- jonažolės (*hypericum perforatum*) preparatų (nuotaikai gerinti vartojamo augalinio vaisto);
- tam tikro tipo skausmą malšinančių vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), kuriuos ypač dažnai vartoja vyresni kaip 65 metų pacientai;
- diltiazemo (širdies sutrikimams gydyti vartojamo vaisto);
- ritonaviro (virusinei infekcijai gydyti vartojamo vaisto).

Gydytojui gali reikėti keisti Jūsų vartojamo vaisto dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių, jeigu vartojate vieną iš toliau išvardytų vaistų:

- furozemido ar torazemido (diuretikais vadinamų vaistų grupei priklausančių vaistų), kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- kai kurių infekcijoms gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, ketokonazolo.

Rasilamlo vartojimas su maistu ir gėrimais

Turite vengti šio vaisto vartoti kartu su vaisių sultimis ir (arba) gėrimais su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas).

Nėštumas

Nėščiosioms šio vaisto vartoti negalima (žr. skyrių „Rasilamlo vartoti negalima“). Jeigu Jūs pastojote tuo metu, kai vartojote šį vaistą, skubiai nutraukite jo vartojimą ir pasakykite apie tai gydytojui. Jei manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jūsų gydytojas turbūt lieps Jums nebevartoti Rasilamlo prieš planuojant pastojimą ir paskirs kitą vaistą vietoje Rasilamlo. Rasilamlo nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes vartojamas po trečiojo nėštumo mėnesio jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Rasilamlo nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei žindomas naujagimis ar anksčiau laiko gimęs kūdikis.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dėl amlodipino, vienos Rasilamlo veikliosios medžiagos, vartojimo galite jausti svaigulį ir mieguistumą. Jeigu Jums pasireiškų šių simptomų, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ar mechanizmų.

3. Kaip vartoti Rasilamlo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos vaisto dozės. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprasta Rasilamlo dozė yra viena tabletė per parą.

Poveikis kraujospūdžiui pastebimas per vieną savaitę nuo vaisto vartojimo pradžios, o stipriausias poveikis pasireiškia maždaug po 4 savaitių. Jeigu po 4-6 vaisto vartojimo savaitių Jūsų kraujospūdis reguliuojamas nepakankamai, gydytojas gali koreguoti Jūsų vartojamą vaisto dozę.

Vartojimo būdas

Tabletę nurykite nesmulkintą užgeriant trupučiu vandens. Šio vaisto reikia vartoti nedaug pavalgus, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Turite vengti šio vaisto vartoti kartu su vaisių sultimis ir (arba) gėrimais su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas). Gydyimo metu gydytojas gali koreguoti Jūsų vartojamą vaisto dozę, priklausomai nuo Jūsų kraujospūdžio kitimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Rasilamlo dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug Rasilamlo tablečių, nedelsiant pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Rasilamlo

Pamiršus pavartoti Rasilamlo dozę, vaistą išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku. Jeigu apie praleistą dozę prisiminėte tik kitą dieną, tai tiesiog kitą tabletę išgerkite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų tablečių iškart) norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nenustokite vartoti šio vaisto, net jei jaučiatės gerai (nebent Jūsų gydytojas nurodė tai padaryti).

Žmonės, kurių kraujospūdis padidėjęs, dažnai nepastebi jokių šios būklės požymių. Daugelis jaučiasi gerai. Labai svarbu, kad vaisto vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Tuomet bus geresni gydymo rezultatai ir pasireišk mažiau šalutinių reiškinių. Lankykitės pas gydytoją, net jei gerai jaučiatės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Rasilamlo vartojimo pradžioje gali pasireikšti su sumažėjusiu kraujospūdžiu susiję alpimas ir (arba) svaigimas prieš alpimą. Jeigu Jums pasireikštų šių požymių, **nedelsiant** pasakykite gydytojui.

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį dviejų veikliųjų medžiagų vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai medžiagai būdingas šalutinis poveikis. Vartojant Rasilamlo, gali pasireikšti kuriai nors vienai ar abiem iš dviejų veikliųjų Rasilamlo medžiagų (aliskirenui ir amlodipinui) būdingų nepageidaujamų reakcijų, kurios išvardytos toliau.

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus:

Keletui pacientų pasireiškė šis sunkus šalutinis poveikis. **Skubiai pasakykite gydytojui, jei pasireiškė, kuris nors iš šių reiškinių:**

- Sunkios odos reakcijos (toksinė epidermio nekrolizė ir/arba burnos gleivinės reakcijos – odos paraudimas, lūpų, akių ar burnos pūslės, odos lupimasis, karščiavimas) (*nedažnai: gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių*).
- Sunki alerginė reakcija, kurios simptomai yra išbėrimas, niežėjimas, veido, lūpų ar liežuvio patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, svaigulys (*reti: gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių*).
- Pykinimas, sumažėjęs apetitas, tamsios spalvos šlapimas arba odos ir akių pageltimas (tai gali būti kepenų veiklos sutrikimo požymiai) (*dažnis nežinomas*).

Kiti šalutiniai poveikiai:

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs kraujospūdis;
- patinimas, tame tarpe delnų, kulkšnių ar pėdų patinimas (periferinė edema);
- viduriavimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje;
- svaigulys;
- mieguistumas;
- galvos skausmas;
- veido ir kaklo paraudimas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas;
- nuovargis;
- palpitacijos (dažno stipraus širdies plakimo jutimas).

Nedažni (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- odos bėrimas (tai gali būti alerginių reakcijų ar angioneurozinės edemos požymis – žr. toliau apie „Retus“ šalutinius reiškinius);
- inkstų problemos, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą (labai sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas);
- sunkios odos reakcijos (toksinė epidermio nekrolizė ir/arba burnos gleivinės reakcijos – odos paraudimas, lūpų, akių ar burnos pūslės, odos lupimasis, karščiavimas);
- kosulys;
- niežėjimas;
- bėrimas (taip pat niežintis bėrimas ir dilgėlinė);
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas;
- nemiga;
- nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą);
- depresija;

- drebėjimas;
- skonio pojūčio sutrikimas;
- staigus ir laikinas sąmonės praradimas;
- sumažėjęs odos jautrumas;
- dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis;
- regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi);
- spengimas ausyse;
- dusulys;
- sloga;
- vėmimas;
- nemalonus pojūtis skrandyje pavalgius;
- sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą);
- burnos sausmė;
- plaukų slinkimas;
- purpurinės spalvos odos dėmės;
- pakitusi odos spalva;
- sustiprėjęs prakaitavimas;
- išplitęs bėrimas;
- raumenų skausmas;
- raumenų mėšlungis;
- nugaros skausmas;
- šlapinimosi sutrikimas;
- padažnėjęs šlapinimasis naktį;
- padažnėjęs šlapinimasis;
- impotencija;
- krūtų padidėjimas vyrams;
- krūtinės ląstos skausmas;
- silpnumas;
- skausmas;
- bendras negalavimas;
- padidėjęs kūno svoris;
- sumažėjęs kūno svoris.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių):

- sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija);
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas) ir angioneurozinė edema (jų simptomai gali pasireikšti kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, svaigulys);
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje;
- paraudusi oda (eritema);
- sumišimas (minčių susipainiojimas).

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių):

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- padidėjęs raumenų tonusas ir negalėjimas jų įtempti;
- tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis kartu su deginimo pojūčiu rankų ir kojų pirštuose;
- širdies smūgis;
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas;
- kraujagyslių uždegimas;
- stiprus viršutinės pilvo srities skausmas;
- skrandžio gleivinės uždegimas;
- kraujavimas iš dantenu, dantenu jautrumas ar padidėjimas;
- kepenų uždegimas;
- pakitę kepenų veiklos tyrimų rezultatai;
- odos reakcija su odos paraudimu ir lupimusi, pūslių susidarymu ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių;
- odos sausmė, bėrimas, niežintis bėrimas;
- odos bėrimas su pleiskanojimu ar lupimusi;
- bėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių, odos lupimasis, karščiavimas;
- daugiausia veido ir gerklės patinimas;
- padidėjęs odos jautrumas saulei.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- galvos svaigimas su sukimosi pojūčiu;
- sumažėjęs natrio kiekis kraujyje.

Jei kuris nors iš šių poveikių buvo sunkus, pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti nutraukti Rasilamlo vartojimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rasilamlo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rasilamlo sudėtis

- Vienoje Rasilamlo 150 mg/5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu). Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, krosповidonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172).
- Vienoje Rasilamlo 150 mg/10 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 10 mg amlodipino (besilato pavidalu). Pagalbinės medžiagos yra:

mikrokristalinė celiuliozė, krosppovidonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas ir geltonasis geležies oksidas (E172).

- Vienoje Rasilamlo 300 mg/5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu). Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, krosppovidonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas ir geltonasis geležies oksidas (E172).
- Vienoje Rasilamlo 300 mg/10 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 10 mg amlodipino (besilato pavidalu). Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, krosppovidonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, hipromeliozė, makrogolis, talkas ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Rasilamlo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rasilamlo 150 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai geltonos spalvos, išgaubtos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „T2“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Rasilamlo 150 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, išgaubtos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „T7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Rasilamlo 300 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsiai geltonos spalvos, išgaubtos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „T11“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Rasilamlo 300 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės yra rusvai geltonos spalvos, išgaubtos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „T12“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Rasilamlo tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės (kalendorinėse lizdinėse plokštelėse), 30 arba 90 tablečių (įprastose lizdinėse plokštelėse) ir 56x1 tabletė (perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse).

Vaistas taip pat tiekiamas daugiadozėse pakuotėse, kuriose yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes) arba 280 tablečių (20 pakuočių po 14 tablečių) kalendorinėse lizdinėse plokštelėse bei 98x1 tabletė (2 pakuotės po 49x1 tabletę) perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės arba ne visų stiprumų tabletės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą:

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

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

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

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

IV PRIEDAS

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REKOMENDUOJAMAS RINKODAROS PAŽYMĖJIMO
SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS**

Mokslinės išvados

CHMP, remdamasis PRAC aliskireno / aliskireno, amlodipino / aliskireno, hidrochlorotiazido periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaita, padarė šias mokslines išvadas:

Vaistinių preparatų pateikus į rinką, gauta nemažai pranešimų apie sunkias ir nesunkias nepageidaujamas reakcijas į vaistą - hiponatremijos atvejus, kurie sukėlė susirūpinimą. Dėl to rinkodaros teisės turėtojas pateikė suvestinę šių atvejų apžvalgą. Šioje apžvalgoje pateikiama duomenų apie 187 atvejus, iš kurių 57 atvejai yra pakankamai gerai dokumentuoti, o 8 atvejais negalima atmesti priežastinio ryšio su vaistinio preparato vartojimu. Be to, dar 3 atvejais, kai pasireiškė sunki hiponatremija, susijusi su nervų sistemos sutrikimų simptomais, tokiais kaip galvos smegenų edema ar reikšmingas sumišimas ir smegenų edema, taip pat negalima atmesti priežastinio ryšio su vaistinio preparato vartojimu.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė 1 407 dusulio atvejų analizę; iš jų 13 atvejų nustatyta, kad nepageidaujamas poveikis išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą, o trim atvejais reiškiny s vėl pasikartoj o atnaujinus vaistinio preparato vartojimą. PRAC laikosi nuomonės, kad pastarieji atvejai svarbūs pagrindžiant informaciją apie priežastinį ryšį su vaistinio preparato vartojimu ir patvirtina saugumo duomenų signalą.

Todėl atsižvelgdamas į turimus duomenis apie aliskireną / aliskireną, amlodipiną / aliskireną, hidrochlorotiazidą, PRAC laikosi nuomonės, kad pagrįstai reikalaujama pakeisti preparato informacinius dokumentus. CHMP sutinka su PRAC pateiktomis mokslinėmis išvadomis.

Pagrindas, kuriuo remiantis rekomenduojama keisti rinkodaros pažymėjimų sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis, laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliųjų medžiagų aliskireno / aliskireno, amlodipino / aliskireno, hidrochlorotiazido, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti preparato informacijos pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti rinkodaros pažymėjimų sąlygas.