

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (*aliskirenum*) (hemifumarāta veidā) un 5 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši dzeltena, izliektas formas ovāla tablete ar slīpām malām un marķējumu „T2” vienā pusē un „NVR” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rasilamlo ir indicēts esenciālas hipertensijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediena pienācīga kontrole nav sasniegta, lietojot tikai aliskirēnu vai amlodipīnu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Rasilamlo deva ir viena 100 mg tablete vienu reizi dienā.

Antihipertensīvā iedarbība izpaužas 1 nedēļas laikā un maksimālu iedarbību novēro pēc 4 nedēļām. Ja asinsspiedienu neizdodas kontrolēt pēc 4 līdz 6 nedēļu terapijas, devu var titrēt līdz maksimālajai devai, lietojot 300 mg aliskirēna/10 mg amlodipīna. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Rasilamlo var lietot reizē ar citām antihipertensīvas iedarbības zālēm, izņemot kombinācijā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Deva pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta ar aliskirēna vai amlodipīna monoterapiju

Rasilamlo 150 mg/5 mg devu var ordinēt pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot tikai aliskirēnu 150 mg vai amlodipīnu 5 mg.

Pacienti, kuriem tiek novērotas no devas atkarīgas ar vienu no monoterapijas sastāvdaļām saistītas blakusparādības, lai sasniegtu līdzvērtīgu asinsspiediena pazemināšanu, var pāriet uz mazāku šīs sastāvdaļas Rasilamlo devu.

Pirms pārejas uz fiksētu kombināciju ieteicama individuālas devas titrēšana ar katru no sastāvdaļām. Ja tas ir klīniski pieņemami un atbilst iepriekš minētajām devām, var apsvērt iespēju nepastarpināti pāriet no monoterapijas uz fiksētas kombinācijas izmantošanu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (GFĀ attiecīgi 89-60 ml/min/1,73 m² un 59-30 ml/min/1,73 m², skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Rasilamlo nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna dozēšana nav noteikta. Amlodipīna farmakokinētiskās īpašības nav pētītas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem; tāpēc Rasilamlo ordinēšana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāveic piesardzīgi.

Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Dati par Rasilamlo lietošanu, it īpaši 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem, ir ierobežoti. Tāpēc, ordinējot Rasilamlo šiem pacientiem, jāievēro īpaša piesardzība. Gados vecākiem pacientiem ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Pediatriskā populācija

Rasilamlo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Rasilamlo ir kontraindicēts bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam, un to nav ieteicams lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam drošuma apsvēruma dēļ, sakarā ar iespējamu aliskirēna pārmērīgu ietekmi (skatīt 4.3., 4.4., 5.2. un 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot nelielu ūdeni. Rasilamlo ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jāizvairās no zāļu lietošanas kopā ar augļu sulu un/vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstnieciskās augu tējas) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontraindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem dihidropiridīna atvasinājumiem.
- Angioedēma pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-gp (glikoproteīna) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontraindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) Rasilamlo lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontraindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).
- Smaga hipotensija.
- Šoks (tai skaitā kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.
- Bērni no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Smagas un nepārejošas caurejas gadījumā terapija ar Rasilamlo terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Līdzīgi kā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Amlodipīna drošība un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav pierādīta.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un pavājinātu nieru funkciju (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt 5.1. apakšpunktu). RAAS dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar ACEI vai ARB, nav ieteicama. Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

Sirds mazspēja

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Dati par kardiovaskulāro mirstību un saslimstību pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu, nav pieejami (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tiek ārstēti ar furosemīdu vai torasemīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Simptomātiskas hipotensijas risks

Pēc Rasilamlo terapijas uzsākšanas simptomātiska hipotensija var rasties sekojošos gadījumos:

- pacientiem ar izteiktu asinsvadu tilpuma samazināšanos vai pacientiem ar sāls deficītu (piemēram, kuri saņem lielas diurētisku devas) vai,
- lietojot aliskirēnu kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS.

Pirms Rasilamlo lietošanas tilpuma samazināšanās vai sāls deficīts jākorrigē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā. Īstermiņa kontrolētos pētījumos pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kuri tika ārstēti ar Rasilamlo, hipotensijas sastopamības biežums bija neliels (0,2%).

Nieru darbības traucējumi

Klīniskos pētījumos aliskirēns nav pētīts hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ar dialīzi, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju anamnēzē. Rasilamlo nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, piesardzība jāievēro, lietojot Rasilamlo pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga vai ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds funkciju traucējumi, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru funkciju traucējumi. Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas. Rasilamlo ordinēšana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāveic piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro attiecībā uz pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Nieru artērijas stenoze

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Rasilamlo lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma

Pēcreģistrācijas periodā ārstēšanas laikā ar aliskirēnu tika novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, saņemti ziņojumi par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioedēmu izraisītu zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā, pēc aliskirēna lietošanas kopā ar ACEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar hipersensitivitātes predispozīciju jāievēro īpaša piesardzība.

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioedēmu anamnēzē var būt palielināts angioedēmas attīstības risks (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioedēmu anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un it sevišķi terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja attīstās anafilaktiskas reakcijas vai angioedēma, Rasilamlo lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Pacienti jāinformē ziņot ārstam par jebkurām pazīmēm, kas varētu liecināt par alerģisku reakciju, it īpaši apgrūtinātu elpošanu vai apgrūtinātu rīšanu, sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu vai mēles tūska. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai uzturētu brīvus, elpošanas ceļus.

Pediatriskā populācija

Aliskirēns ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, un ir iespējama aliskirēna pārmērīga ietekme bērniem ar nenobriedušu P-gp zāļu transportsistēmu. Nav nosakāms vecums, kad nobriest transportsistēma (skatīt 5.2. un 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Rasilamo ir kontrindicēts bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam, un to nevajadzētu lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam.

Ir pieejami ierobežoti drošuma dati no farmakokinētikas pētījuma par aliskirēna terapiju 39 bērniem ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 18 gadiem (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Rasilamlo mijiedarbību

Nav veikti pētījumi par Rasilamlo mijiedarbību ar citām zālēm. Tādēļ šajā apakšpunktā ir sniegta informācija par atsevišķu aktīvo vielu zināmo mijiedarbību ar citām zālēm.

Vienlaicīga aliskirēna un amlodipīna lietošana veselīgiem brīvprātīgajiem neizraisīja nozīmīgas izmaiņas līdzsvara stāvokļa farmakokinētiskajā iedarbībā (AUC) un maksimālajā koncentrācijā (C_{max}) nevienai no sastāvdaļām.

Informācija par aliskirēna mijiedarbību

Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu)

- *Spēcīgi P-gp inhibitori*

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna 75 mg C_{max} aptuveni 2,5 reizes un AUC aptuveni 5 reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu)

- *Augļu sula un dzērieni, kas satur augu ekstraktus*

Augļu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Apelsīnu vai ābolu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par attiecīgi 62% vai 63%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar augļu sulas sastāvdaļu izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ augļu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasilamlo. Dzērienu, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstniecisko augu tēju), ietekme uz aliskirēna uzsūkšanos nav pētīta. Tomēr savienojumi, kas potenciāli inhibē organisko anjonu transporta polipeptīdu medītēto aliskirēna uzsūkšanos, ir plaši sastopami augļos, dārzeņos un daudzos citos augu valsts produktos. Tāpēc dzērienus, kas satur augu ekstraktus, tai skaitā ārstnieciskās augu tējas, nedrīkst lietot kopā ar Rasilamlo.

RAAS dubultā blokāde kombinācijā ar aliskirēnu, ARBiem, vai AKEIiem

Klīniskie dati liecina, ka RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKEI, ARB vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību, kā hipotensija, insults, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Piesardzība ir nepieciešama vienlaikus lietošanas gadījumā

- *Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu*

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos, un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

- *Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori*

Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

- *Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā*

Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kāliju preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību.

- *Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)*

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

- *Furosemīds un torasemīds*

Aliskirēna lietošana iekšķīgi kopā ar furosemīdu neietekmēja aliskirēna farmakokinētiskās īpašības, bet samazināja furosemīda iedarbību par 20-30% (aliskirēna ietekme uz furosemīdu lietojot intramuskulāri vai intravenozi nav pētīta). Pacientiem ar sirds mazspēju, pēc vairāku furosemīda (60 mg/dienā) devu lietošanas kopā aliskirēnu (300 mg/dienā), pirmo 4 stundu laikā nātrija ekskrecija urīnā un izdalītā urīna daudzums samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar furosemīda monoterapiju. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar furosemīdu un aliskirēnu 300 mg, vidējā ķermeņa masa (84,6 kg) bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma furosemīdu monoterapijā (83,4 kg). Mazākas izmaiņas furosemīda farmakokinētikajās īpašībās un efektivitātē tika novērotas lietojot aliskirēnu 150 mg/dienā.

Pieejamie klīniskie dati neliecina, ka pēc lietošanas kopā ar aliskirēnu tika izmantotas lielākas torasemīda devas. Zināms, ka torasemīda izdalīšanos caur nierēm mediē organiskie anjonu transportieri (OAT). Aliskirēns minimāli izdalās caur nierēm, un pēc iekšķīgas lietošanas urīnā konstatēti tikai 0,6% aliskirēna devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr, tā kā aliskirēns ir organisko anjonu transporta polipeptīda 1A2 (OATP1A2) substrāts (skatīt mijiedarbību ar organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitoriem), aliskirēns, iedarbojoties uz absorbcijas procesu, var samazināt torasemīda iedarbību plazmā.

Tādēļ pacientiem, kuri tiek ārstēti gan ar aliskirēnu, gan furosemīdu vai torasemīdu iekšķīgi, uzsākot un pielāgojot furosemīda, torasemīda vai aliskirēna terapiju, ieteicams kontrolēt furosemīda vai torasemīda iedarbību, lai izvairītos no ekstracelulārā šķidruma tilpuma izmaiņām un iespējamām situācijām ar šķidruma pārslodzes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Varfarīns*

Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

- *Mijiedarbība ar pārtikas produktiem*

Uzturs (ar zemu vai augstu tauku saturu) būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pieejamie klīniskie dati neliecina par dažāda veida uztura un/vai dzērienu aditīvu iedarbību, tomēr potenciāla aliskirēna biopieejamības samazināšanās aditīvas iedarbības dēļ nav pētīta un tāpēc nevar izslēgt šo risku. Jāizvairās no aliskirēna lietošanas kopā ar augļu sulu vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus, tai skaitā ārstnieciskajām augu tējām.

Mijiedarbība netika konstatēta

- Klīniskos farmakokinētikas pētījumos ar aliskirēnu tika iekļauti tādi medikamenti, kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts un hidrohlortiazīds. Mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar metformīnu (↓28%), amlodipīnu (↑29%) vai cimetidīnu (↑19%) izraisīja aliskirēna C_{max} vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, aliskirēna AUC un C_{max} līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama aliskirēna vai šo vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana.
- Aliskirēns var nedaudz samazināt digoksīna un verapamila biopieejamību.

- *Mijiedarbība ar CYP450*

Aliskirēns neinhībē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substanču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt citas references par P-gp 4.5. apakšpunktu).

- *P-gp substrāti vai vāji inhibitori*

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir aliskirēna biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt aliskirēna biopieejamību.

- *Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori*

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt mijiedarbību ar augļu sulu).

Informācija par amlodipīna mijiedarbību

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *CYP3A4 inhibitori*

Vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) lietošana var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpaušmē šīs farmakokinētikas izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.

- *CYP3A4 induktori*

Nav datu par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, divšķautņu asinszāles) līdztekus lietošana var pazemināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 induktoriem jālieto uzmanīgi.

- *Greipfrūtu sula*

Vienlaikus amlodipīna un greipfrūta un greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, rezultātā palielinot asinsspiediena pazeminošu efektu.

- *Dantrolēns (infūzijās)*

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

- Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība summējas ar citu lietoto antihipertensīvo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

- Pēc vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošanas kopā ar 80 mg simvastatīna, tā iedarbība palielinājās par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Ir ieteicams samazināt simvastatīna devu līdz 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto amlodipīnu.

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri ordinē Rasilamlo, jābrīdina sievietes reproduktīvajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šīs zāles grūtniecības laikā. Ņemot vērā, ka sievietēm, kuras plāno grūtniecību, nav ieteicams lietot Rasilamlo, pirms plānotās grūtniecības iestāšanās jāpāriet uz piemērotu alternatīvu antihipertensīvu terapiju.

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Citas vielas, kas darbojas tieši uz RAAS, izraisīja nopietnas augļa kroplības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz RAAS, aliskirēnu nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Amlodipīna lietošanas drošība cilvēkam grūtniecības laikā nav noskaidrota. Pētījumi ar žurkām nepierāda reproduktīvo toksicitāti, izņemot dzemdību aizkavēšanos un dzemdību ilguma pagarināšanos, lietojot devas, kas 50 reizes pārsniedz cilvēkiem lietoto maksimālo ieteicamo devu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zāles grūtniecības laikā atļauts lietot vienīgi tādā gadījumā, ja nav pieejamas citas drošākas alternatīvas ārstēšanas metodes un, ja slimības radītais risks mātei ir lielāks nekā auglim.

Rasilamlo nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Rasilamlo lietošana ir kontrindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja grūtniecība iestājas terapijas laikā, Rasilamlo lietošana attiecīgi jāpārtrauc, cik vien ātri iespējams.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai aliskirēns un/vai amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Ņemot vērā nepietiekošo/ierobežoto informāciju par aliskirēna un amlodipīna izdalīšanos cilvēka vai dzīvnieku pienā, nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc nav ieteicams Rasilamlo lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Rasilamlo, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par fertilitāti, lietojot Rasilamlo.

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisku datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Fertilitāte žurkām netika ietekmēta, nepārsniedzot aliskirēna 250 mg/kg dienā devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka Rasilamlo terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

Amlodipīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem pēc amlodipīna lietošanas attīstās reibonis, galvassāpes, nogurums vai slikta dūša, tas var ietekmēt viņu reakcijas spējas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Turpmāk sniegtā informācija par Rasilamlo drošību ir iegūta klīniskajos pētījumos ar Rasilamlo un atsevišķo sastāvdaļu aliskirēna un amlodipīna zināmo drošības profilu. Drošuma informācija par Rasilamlo lietošanu 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota.

Rasilamlo biežākās nevēlamās blakusparādības hipotensija un perifēra tūska. Lietojot Rasilamlo, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Rasilamlo sastāvdaļu (aliskirēnu un amlodipīnu), un kuras kuras iekļautas tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību sarakstā.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts:

Blakusparādības sakārtotas pēc biežuma, minot biežākās vispirms un lietojot šādu shēmu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot Rasilamlo, vai vienu vai abas sastāvdaļas monoterapijā, aprakstītas zemāk tabulā. Nevēlamām blakusparādībām, kas novērotas vairāk nekā vienai fiksēto devu kombinācijas sastāvdaļai, lielākais sastopamības biežums norādīts zemāk tabulā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Leikopēnija ^{am} , trombocitopēnija ^{am}
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktiskas reakcijas ^a , paaugstinātas jutības reakcijas ^a
Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas ^{am}
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti	Hiperglikēmija ^{am}
Psihiskie traucējumi	
Retāk	Bezmiegs ^{am} , garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā trauksme) ^{am} , depresija ^{am}
Reti	Apjukums ^{am}

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Miegainība ^{am} , galvassāpes (it īpaši ārstēšanas sākumā) ^{am}
Retāk	Tīce ^{am} , garšas traucējumi ^{am} , ģībonis ^{am} , hipoestēzija ^{am} , parestēzija ^{am}
Ļoti reti	Hipertonija ^{am} , perifēra neiropātija ^{am}
Acu bojājumi	
Retāk	Redzes traucējumi (tai skaitā diplopija) ^{am}
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Džinkstēšana ausīs ^{am}
Nav zināmi	Vertigo ^a
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Reibonis ^{a,am} , sirdsklauves ^{a,am} , perifēra tūska ^{c,a,am*}
Ļoti reti	Miokarda infarkts ^{am} , aritmija (tostarp bradikardija, kambaru tahikardija un priekškambaru fibrilācija) ^{am}
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ādas apsārtums ^{am} , hipotensija ^{c,a,am}
Ļoti reti	Vaskulīts ^{am}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	
Retāk	Elpas trūkums ^{a,am} , rinīts ^{am} , klepus ^{a,am}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Caureja ^a , sāpes vēderā ^{am} , slikta dūša ^{a,am}
Retāk	Vemšana ^{a,am} , dispepsija ^{am} , ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums) ^{am} , sausums mutē ^{am}
Ļoti reti	Pankreatīts ^{am} , gastrīts ^{am} , smaganu hiperplāzija ^{am}
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hepatīts ^{a,am} , dzelte ^{a,am} , aknu enzīmu līmeņa palielināšanās (visbiežāk saistīta ar holestāzi) ^{am}
Nav zināmi	Aknu darbības traucējumi ^{a,**} , aknu mazspēja ^{a,***}
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms ^a , toksiska epidermāla nekrolīze (TEN) ^a , mutes dobuma gļotādas reakcijas ^a , izsitumi ^{a,am} , nieze ^{a,am} , nātrene ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , ādas krāsas izmaiņas ^{am} , hiperhidroze ^{am} , ekzantēma ^{am}
Reti	Angioedēma ^a , eritēma ^a
Ļoti reti	<i>Erythema multiforme</i> ^{am} , ekfoliatīvs dermatīts ^{am} , Stīvena-Džonsona sindroms ^{am} , Kvinkes tūska ^{am} , fotosensibilizācija ^{am}
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija ^{a,am} , potīšu tūska ^{am}
Retāk	Mialģija ^{am} , muskuļu spazmas ^{am} , sāpes mugurā ^{am}
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Akūta nieru mazspēja ^a , nieru darbības traucējumi ^a , urinēšanas traucējumi ^{am} , niktūrija ^{am} , palielināts urinēšanas biežums ^{am}
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Impotence ^{am} , ginekomastija ^{am}

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Nespēks ^{am}
Retāk	Sāpes krūtīs ^{am} , astēnija ^{am} , sāpes ^{am} , savārgums ^{am}
Izmeklējumi	
Bieži	Hiperkaliēmija ^a
Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ^a , svara palielināšanās ^{am} , svara samazināšanās ^{am}
Reti	Pazemināts hemoglobīna līmenis ^a , samazināts hematokrīts ^a , paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^a
Nav zināmi	Hiponatriēmija ^a

^c Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot Rasilamlo;

^a Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot aliskirēnu monoterapijā;

^{am} Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot amlodipīnu monoterapijā;

* Perifēra tūska ir zināma kā no devas atkarīga blakusparādība saistībā ar amlodipīna lietošanu, kā arī pēcreģistrācijas periodā par to ir saņemti ziņojumi saistībā ar aliskirēna terapiju. Klīniskajos pētījumos saistībā ar Rasilamlo lietošanu visbiežāk ir saņemti ziņojumi par perifēras tūskas gadījumiem, kas tika novēroti retāk nekā, salīdzinot ar tiem, kas radušies saistībā ar attiecīgo amlodipīna devu lietošanu, bet biežāk nekā aliskirēna devu lietošanas gadījumā;

** Atsevišķi aknu darbības traucējumu gadījumi ar klīniskiem simptomiem un laboratoriski apstiprināti izteiktāki aknu darbības traucējumu gadījumi;

*** Ieskaitot vienu „fulminantas aknu mazspējas” gadījumu, par ko ziņots pēc-reģistrācijas periodā, un kura gadījumā nevar izslēgt cēloņsakarību ar aliskirēna lietošanu.

Papildu informācija par atsevišķiem sastāvdaļām

Lietojo Rasilamlo, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Atsevišķu blakusparādību raksturojums:

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatētas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēmas gadījumi.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioedēma un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioedēmas vai simptomu (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles pietūkums), kas atgādina angioedēmu, gadījumiem. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc angioedēmu izraisīto citu zāļu, tostarp RAAS bloķētāju (AKEI vai ARB), lietošanas.

Pēcreģistrācijas pieredze liecina, ka pēc aliskirēna lietošanas kopā ar AKEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioedēmu (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūskai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsaazinās ar savu ārstu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļa.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izmeklējumi

Kontrolētos klīniskos pētījumos aliskirēna lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes no normas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem aliskirēnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%) Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda iedarbība novērojama arī lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piemēram, ACEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā.

Pediātriskā populācija

Pamatojoties uz pieejamajiem, ierobežotajiem drošuma datiem no farmakokinētiskā pētījuma, kurā 39 bērni ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem tika ārstēti ar aliskirēnu, sagaidāms, ka nevēlamo blakusparādību biežums, tips un smaguma pakāpe bērniem būs līdzīgi kā pieaugušajiem ar hipertensiju. Tāpat kā lietojot citus RAAS blokatorus, bērniem, kurus ārstē ar aliskirēnu, bieži sastopama nevēlama blakusparādība ir galvassāpes.

Amlodipīns

Atsevišķos gadījumos ziņots par ekstrapiramidālo sindromu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Nav iegūta pieredze par Rasilamlo pārdozēšanu. Iespējamākā Rasilamlo pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna un amlodipīna antihipertensīvā darbība.

Aliskirēna iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Pieejamie dati liecina, ka amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteikti un potenciāli ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz šokam un ietverot šoku ar letālu iznākumu, ko izraisījis amlodipīns.

Ārstēšana

Ja, lietojot Rasilamlo, rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Klīniski nozīmīgas amlodipīna pārdozēšanas izraisītas hipotensijas gadījumā nepieciešama aktīva kardiovaskulāras sistēmas uzturēšana, tostarp bieža sirdsdarbības un elpošanas funkcijas kontrole, ekstremitāšu pacelšana un uzmanības pievēršana cirkulējošā šķidruma tilpumam un urīna izdalei.

Asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanā var izmantot vazokonstriktorus, ja vien nav kontraindikāciju to lietošanai. Intravenozi ievadīts kalcija glukonāts var labvēlīgi ietekmēt kalcija kanālu blokādes izraisīto efektu novēršanu.

Dažos gadījumos var apsvērt iespēju veikt kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka aktivētās ogles lietošana veselīgiem brīvprātīgiem tūlīt vai divas stundas pēc amlodipīna 10 mg devas ieņemšanas nozīmīgi samazina amlodipīna uzsūkšanos.

Tā kā amlodipīns cieši saistās ar proteīniem, to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (<2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, renīna inhibitori, ATĶ kods: C09XA53.

Rasilamlo apvieno divus antihipertensīvos līdzekļus ar komplementāru mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešo renīnu inhibitoru grupai un amlodipīns pieder kalcija antagonistu grupai.

Rasilamlo

Kombinētās aliskirēna un amlodipīna terapijas lietošana izriet no šo divu zāļu iedarbības uz atšķirīgām, bet komplementārām sistēmām, kas regulē asinsspiedienu. Kalcija kanālu blokatori aizkavē kalcija pieplūdumu asinsvadu gludās muskulatūras šūnās, tādējādi novēršot gludās muskulatūras šūnu kontrakcijas un asinsvadu sašaurināšanos. Renīna inhibitori nomāc renīna enzimatisko aktivitāti un tādējādi bloķē angiotenzīna II, galvenās renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) efektoru molekulas, veidošanos. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos un nātrija un ūdens reabsorbciju. Amlodipīns tieši nomāc asinsvadu sašaurināšanos un samazina asinsvadu pretestību, bet aliskirēns, kontrolējot angiotenzīna II veidošanos, var nomākt asinsvadu sašaurināšanos, taču vēl papildus maina ūdens un nātrija līdzsvaru līmeni, kas nepieciešams normotensīviem stāvokļiem. Aliskirēna un amlodipīna kombinētā iedarbība uz šiem centrālā asins spiediena regulējošajiem faktoriem (asinsvadu sašaurināšanās un RAAS medītēta hipertensīva iedarbība) izraisa efektīvāku antihipertensīvo iedarbību nekā novērots monoterapijā.

Rasilamlo tika pētīts vairākos aktīvos un placebo kontrolētos pētījumos un ilglaicīgos pētījumos, iekļaujot kopumā 5 570 hipertensijas pacientus ar vieglu līdz smagu hipertensiju (diastoliskais asinsspiediens no 90 mm Hg līdz 109 mm Hg).

Hipertensīviem pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot komponentus monoterapijā, Rasilamlo lietošana vienu reizi dienā, nodrošināja no devas atkarīgu klīniski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā spiediena pazemināšanos.

Lietojot pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot tikai aliskirēnu vai amlodipīnu, Rasilamlo pēc vienas terapijas nedēļas izraisīja lielāku asinsspiediena pazemināšanu nekā sastāvdaļu monoterapijas, un gandrīz maksimālais efekts tika sasniegts pēc četrām terapijas nedēļām.

Pētījumā, kurā randomizēja 820 pacientu, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz aliskirēna 300 mg terapiju, aliskirēna/amlodipīna 300 mg/10 mg devas kombinēšana radīja vidējā sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 18,0/13,1 mm Hg, kas bija statistiski nozīmīgi labāks rādītājs nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju sasniegtais. Turklāt 300 mg/5 mg devas kombinēšana uzrādīja statistiski nozīmīgi lielāku asinsspiediena pazemināšanu nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju sasniegtais pazeminājums. Pētījuma apakšgrupā ar 584 pacientiem, aliskirēna/amlodipīna 300/5 mg un 300/10 mg devu kombinācija izraisīja papildus sistoliskā/diastoliskā vidējā asinsspiediena pazemināšanos attiecīgi par 7,9/4,8 mm Hg un 11,7/7,7 mm Hg salīdzinot ar aliskirēna 300 mg devu (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā sistoliskais asinsspiediens (SAS) ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Pētījumā, kurā randomizēja 847 pacientu, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz amlodipīna 10 mg terapiju, aliskirēna/amlodipīna 150 mg/10 mg un 300 mg/10 mg kombinācija radīja vidējā sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par attiecīgi 11,0/9,0 mm Hg un 14,4/11,0 mm Hg, kas bija statistiski lielāks rādītājs nekā ar amlodipīna 10 mg monoterapiju sasniegtais. Pētījuma apakšgrupā ar 549 pacientiem, aliskirēna/amlodipīna 150/10 mg un 300/10 mg devu kombinācija izraisīja papildus sistoliskā/diastoliskā vidējā asinsspiediena pazemināšanos attiecīgi par 4,0/2,2 mm Hg un 7,6/4,7 mm Hg salīdzinot ar amlodipīna 10 mg devu (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā SAS ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Pētījumā 545 randomizēti pacienti, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz amlodipīna 5 mg devu, aliskirēna 150 mg/amlodipīna 5 mg kombinēšana radīja lielāku asinsspiediena pazemināšanos nekā pacientiem, kuri turpināja lietot amlodipīna 5 mg devu.

8 nedēļu nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu faktoriālā pētījumā, kurā kopumā randomizēja 1 688 pacientus ar vieglu līdz smagu hipertensiju, ārstēšana ar Rasilamlo devām no 150 mg/5 mg līdz 300 mg/10 mg izraisīja no devas atkarīgu statistiski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos (sistolisko/diastolisko) diapazonā attiecīgi no 20,6/14,0 mm Hg līdz 23,9/16,5 mm Hg, salīdzinot ar 15,4/10,2 mm Hg lietojot 300 mg aliskirēna, 21,0/13,8 mm Hg lietojot 10 mg amlodipīnu un placebo iegūtajiem rādītājiem 6,8/5,4 mm Hg pacientiem grupā ar vidējo asinsspiedienu 157,3/99,7 mm Hg terapijas sākumā. Šie rādītāji bija statistiski lielāki salīdzinot ar placebo un aliskirēnu visās devu grupās. Asinsspiediena samazinājums, lietojot šīs kombinētās devas, saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas periodu. Pētījuma apakšgrupā ar 1 069 pacientiem, Rasilamlo izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos diapazonā attiecīgi no 20,6/13,6 mm Hg līdz 24,2/17,3 mm Hg (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā SAS ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Rasilamlo drošība izvērtēta pētījumos, kuru ilgums bija līdz vienam gadam.

Rasilamlo ietekme uz mirstību, ko izraisa jebkāds iemesls, un kardiovaskulāro mirstību, kā arī uz kardiovaskulāro saslimstību un mērķorgānu bojājumiem pašlaik nav zināma.

Pabeigtos klīniskajos pētījumos Rasilamlo ir ordinēts vairāk nekā 2 800 pacientiem tostarp 372 pacientiem vienu gadu vai arī ilgāk. Ārstēšanai ar Rasilamlo, lietojot 300 mg/10 mg devas, kopējais blakusparādību skaits ir līdzīgs sastāvdaļu monoterapijai lietošanai. Netika konstatēta blakusparādību rašanās biežuma saistība ar dzimti, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību. Netika konstatētas blakusparādības, kuras būtu īpaši saistītas ar Rasilamlo lietošanu papildu tām, kas tiek saistītas ar atsevišķu sastāvdaļu monoterapijām. Dubultmaskētā nejaušinātā placebo kontrolētā pētījumā 1 688 pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu hipertensiju, klīnisku blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 1,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar Rasilamlo, salīdzinājumā ar 1,5% pacientu, kuri saņēma placebo.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepeptīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citas zāles, kas inhibē RAAS (AKEI un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citām antihipertensīvām zālēm. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma

Hipertensija

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg aliskirēna devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiediena mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Aliskirēns ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Aliskirēna monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiediena mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū AKEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlortiazīdu - HCTZ), aliskirēns 300 mg mazināja sistolisko/diastolisko asinsspiediena par 17,0/12,3 mm Hg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mm Hg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par aliskirēna lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlortiazīdu un beta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu, aliskirēnam bija papildu asinsspiediena pazeminoša iedarbība.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu - 12. nedēļā ar hidrohlortiazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiediena par 14,0/5,1 mmHg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mmHg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārākums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki (≥ 65 gadiem) un ļoti veci pacienti (30% ≥ 75 gadiem) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem nenovēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacientiem ar nekomplīcētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar aliskirēnu, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,1%). Hipotensija bija retāk ($< 1\%$) arī pēc kombinētas terapijas ar citām antihipertensīvām zālēm. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsietiena efektu.

36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna lietošana papildus standarta terapijai, salīdzinot ar placebo, nesniedza ieguvumu attiecībā uz sirds kambara remodelēšanas novērtējumu, nosakot sirds kreisā kambara sistolisko beigu tilpumu.

Kombinētie kardiovaskulāra cēloņa izraisītas mirstības, hospitalizācijas sakarā ar sirds mazspēju, miokarda infarkta recidīva, insulta un pēkšņas nāves gadījumu skaita rādītāji aliskirēna un placebo grupā bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, salīdzinot ar placebo grupu, ievērojami biežāk attīstījās hiperkaliēmija, hipotensija un nieru darbības traucējumi.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejaušinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika pietiekami kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana.

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Pētījuma galīgie rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,097 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 0,987, 1,218, 2-pusējs $p=0,0787$). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību biežums (38,2% pret 30,3%). It īpaši bija palielināts nieru darbības traucējumu (14,5% pret 12,4%), hiperkaliēmijas (39,1% pret 29,0%), ar hipotensiju saistītu gadījumu (19,9% pret 16,3%) un izvērtēto insulta gadījumu (3,4% pret 2,7%) galauzstādījumu biežums. Insultu skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 1 639 pacienti ar samazinātu izviedes frakciju, hospitalizēti dēļ akūtas sirds mazspējas (NYHA III–IV klase) epizodes un kuri sākumstāvoklī bija hemodinamiski stabili, tika vērtēta aliskirēna 150 mg deva (kas, ja panesamība bija laba, tika palielināta līdz 300 mg) kombinācijā ar parasto terapiju. Primārais mērķa kritērijs bija kardiovaskulāra nāve vai atkārtota hospitalizācija ar sirds mazspēju 6 mēnešu laikā; sekundārie mērķa kritēriji tika izvērtēti 12 mēnešu laikā.

Pētījumā, lietojot aliskirēnu papildus standarta terapijai akūtas sirds mazspējas ārstēšanai un paaugstināta kardiovaskulāru notikumu riska gadījumā pacientiem ar cukura diabētu, ieguvums netika pierādīts. Pētījuma rezultāti neuzrāda nozīmīgu aliskirēna iedarbību ar riska attiecību 0,92 (95% ticamības intervāls: 0,76-1,12; $p=0.41$, aliskirēns pret placebo). 12 mēnešu laikā, atkarībā no cukura diabēta pakāpes, kopējās mirstības rādītājos ziņots par atšķirībām ārstēšanas ar aliskirēnu iedarbībā. Ārstēšanas apakšgrupā pacientiem ar cukura diabētu riska attiecība bija 1,64 par labu placebo (95% ticamības intervāls: 1,15-2,33), savukārt ārstēšanas apakšgrupā pacientiem bez cukura diabēta riska attiecība bija 0,69 par labu aliskirēnam (95% ticamības intervāls: 0,50-0,94); mijiedarbības p -vērtība = 0,0003. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, novēroja hiperkaliēmijas (20,9% pret 17,5%), nieru darbības traucējumu / nieru mazspējas (16,6% pret 12,1%) un hipotensijas (17,1% pret 12,6%) gadījumu biežuma pieaugumu, un tas bija lielāks pacientiem ar cukura diabētu.

Pašlaik nav zināms par aliskirēna ietekmi uz mirstību un kardiovaskulāru saslimstību.

Pašlaik nav pieejami dati par aliskirēna ilgtermiņa efektivitāti pacientiem ar sirds mazspēju.

Sirds elektrofizioloģija

Nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

Amlodipīns

Rasilamlo sastāvā esošais amlodipīns nomāc kalcija jonu transmembrāno iekļūšanu sirds un asinsvadu gludajos muskuļos. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša relaksējoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, izraisot perifērās asinsvadu pretestības un asinsspiediena mazināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan ar dihidropiridīna, gan nedihidropiridīna saistīšanās vietām.

Sirds muskuļa un asinsvadu gludās muskulatūras saraušanās process ir atkarīgs no ekstracelulāro kalcija jonu pārvietošanās šajās šūnās caur specifiskiem jonu kanāliem.

Pēc terapeitisku devu lietošanas pacientiem ar hipertensiju amlodipīns izraisa vazodilatāciju, kā rezultātā samazinās asinsspiediens guļus un stāvus stāvoklī. Lietojot ilgstoši, šo asinsspiediena samazināšanos nepavada nozīmīgas sirds darbības ātruma vai kateholamīnu līmeņa plazmā pārmaiņas.

Koncentrācija plazmā korelē ar ietekmi gan jauniem, gan gados veciem pacientiem.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību terapeitiskas amlodipīna devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārās filtrācijas ātruma un efektīvas plazmas plūsmas nierēs palielināšanos, nemainot filtrācijas frakciju vai proteīnūriju.

Tāpat kā lietojot citus kalcija kanālu blokatorus, veicot sirds funkcijas hemodinamiskos mērījumus miera stāvoklī un slodzes laikā (vai slodzes testa laikā) pacientiem ar normālu kambaru funkciju, kuri ārstēti ar amlodipīnu, kopumā konstatēja nelielu sirds indeksa palielināšanos bez nozīmīgas ietekmes uz dp/dt vai kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu vai tilpumu. Lietojot terapeitiskās devās veselīgiem cilvēkiem un cilvēkiem, hemodinamikas pētījumos amlodipīns neizraisīja negatīvu inotropisku ietekmi, pat lietojot vienlaikus ar beta blokatoriem cilvēkiem.

Amlodipīns nemaina sinuatriālā mezgla funkciju un atrioventrikulāro pārvadi veselīgiem cilvēkiem un cilvēkiem. Klīniskos pētījumos, kuros amlodipīnu lietoja kombinācijā ar beta blokatoriem pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz elektrokardiogrāfiskiem raksturlielumiem.

Amlodipīns ir sasniedzis pozitīvu klīnisku iedarbību pacientiem ar hroniski stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski pierādītu koronāro sirds slimību.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu blakusparādību rašanās risku un mirstību.

Lietošana pacientiem ar hipertensiju

Randomizēts dubultmaskēts saslimstības un mirstības pētījums ar nosaukumu „*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) (Antihipertensīva un lipīdu līmeni pazeminoša terapija sirdslēkmes novēršanai) tika veikts jaunāko terapiju salīdzināšanai: amlodipīna 2,5-10 mg dienā (kalcija kanālu blokators) vai lizinopriļ 10-40 mg dienā (AKE inhibitors) kā pirmās rindas līdzekļi no tiazīdu grupas diurētiskām, hlortalidons 12,5-25 mg/dienā no vieglas līdz smagai hipertensijai.

Kopumā tika randomizēti 33 357 hipertensijas pacienti vecāki par 55 gadiem, kuri tika novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens papildu koronārās sirds slimības riska faktors, tostarp: bijis miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā) vai dokumentēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns <35 mg/dl vai <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammas vai ehokardiogrāfijas diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), pašreizēja smēķēšana (21,9%).

Primārais vērtētais raksturlielums bija letāla koronāra sirds slimība vai neletāls miokarda infarkts. Primārais vērtētais raksturlielums amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās: riska attiecība (RA) 0,98 95% TI (0,90-1,07) p=0,65. Sekundāri vērtēto raksturlielumu vidū sirds mazspējas rašanās biežums (sastāvdaļas kombinētais kardiovaskulārais vērtētais raksturlielums) bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, nekā salīdzinot ar hlortalidona grupu (10,2% salīdzinājumā ar 7,7%, RA 1,38, 95% TI [1,25-1,52] p<0,001). Tomēr jebkāda iemesla mirstības rādītāji amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās RA 0,96 95% TI [0,89-1,02] p=0,20.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Rasilamlo visās pediatrikās populācijās apakšgrupās ar esenciālu hipertensiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ar aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Līdzsvara stāvoklī uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 76% un AUC_{0-tau} par 67% pacientiem ar hipertensiju. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākuma devas lietošanas.

Transportvielas

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašu izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/st.

Linearitāte

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšanās. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās lietošanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabīlā stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētiskajā pētījumā, kurā 39 pediātrijas pacienti vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar hipertensiju tika ārstēti ar aliskirēnu, saņemot aliskirēna dienas devu 2 mg/kg vai 6 mg/kg granulu veidā (3,125 mg/tabletē), farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Pētījuma dati liecina, ka vecums, ķermeņa masa vai dzimums būtiski neietekmē aliskirēna sistēmisko iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rezultāti no cilvēku audu MDR1 pētījuma *in vitro* liecināja par vecuma un audu atkarīgu sakarību starp MDR1 (P-gp) transportsistēmas briedumu. Tika novērots augsts interindividuāls mRNS ekspresijas līmenis (līdz 600-kārtīgam). Aknu MDR1 mRNS izpausmes bija statistiski nozīmīgi zemākas paraugos no embrijiem, jaundzimušajiem un zīdaiņiem līdz 23 mēnešu vecumam.

Nav nosakāms vecums, kad nobriest transportsistēma. Ir iespējama aliskirēna pārmērīga ietekme bērniem ar nenobriedušu MDR1 (P-gp) transportsistēmu (skatīt augstāk „Transportvielas” un 4.2., 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Amlodipīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas amlodipīna monoterapijas terapeitisku devu lietošanas amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundu laikā. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80%. Amlodipīna biopieejamību uztura lietošana neietekmē.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos ar amlodipīnu pierādīts, ka aptuveni 97,5% cirkulējošo zāļu hipertensijas slimniekiem ir saistīts ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Aknās amlodipīns tiek plaši metabolizēts (aptuveni 90%) par neaktīviem metabolītiem, 10% pamatsastāvdaļu un 60% metabolītu izvadot ar urīnu.

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30-50 stundas. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc zāļu nepārtrauktas lietošanas 7-8 dienas.

Linearitāte

Amlodipīnam terapeitiskas devas 5 mg un 10 mg robežās piemīt lineāra farmakokinētika.

Aliskirēns/amlodipīns

Pēc iekšķīgas Rasilamlo lietošanas aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 stundu laikā, bet amlodipīna - 8 stundu laikā. Rasilamlo uzsūkšanās ātrums un apmērs ir līdzīgs aliskirēna un amlodipīna rādītājiem, ja tos lieto atsevišķu monoterapiju veidā. Rasilamlo nav pētīts bioekvivalences pētījumā, lietojot kopā ar vieglu maltīti.

Rezultāti uztura iedarbības pētījumos, lietojot 300 mg/10 mg fiksētas kombinācijas tabletes kopā ar augsta tauku satura uzturu, pierādīja, ka uzturs samazināja fiksētās kombinācijas aliskirēna tabletes uzsūkšanās ātrumu, uzrādot līdzīgu iedarbības rādītāju kā aliskirēna monoterapijā. Atbilstoši monoterapijas nostādnei uzturs neietekmē amlodipīna farmakokinētiskās īpašības, lietojot to fiksētas kombinācijas tabletes formā.

Pacientu raksturojums

Aliskirēns

Aliskirēns ir efektīva, reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Dzimums, ķermeņa masa un tautība būtiski klīniski neietekmē aliskirēna farmakokinētiskās īpašības.

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{max} personām ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Aliskirēnu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizēs; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika netika nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Amlodipīns

Laiks līdz maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanai plazmā jauniem un gados veciem pacientiem ir līdzīgs. Gados veciem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, izraisot AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Kā jau bija sagaidāms šajā pētījuma pacientu vecuma grupā, pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju novēroja AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tika veikts pacientu grupu farmakokinētisko īpašību pētījums, kurā piedalījās 74 pacienti ar hipertensiju vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacienti vecumā no 13 līdz 17 gadiem), un kuri saņēma amlodipīnu devu robežās no 1,25 mg līdz 20 mg vienu vai divas reizes nedēļā. Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tipiskais perorālais klīrenss (KL/F) bija attiecīgi 22,5 un 27,4 l/st. vīriešiem un 16,4 un 21,3 l/st. sievietēm. Starp indivīdiem bija novērojamas lielas atšķirības zāļu iedarbībā. Saņemtie dati par bērniem jaunākiem par 6 gadiem ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku nozīmīgi neietekmē.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60%. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Aliskirēns

Kancerogenitāte tika izvērtēta 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm. Kancerogenitāte netika konstatēta. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1 500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Lai gan aliskirēnam ir zināma kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem noteiktās drošības robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārnījumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos. Šīs pārbaudes ietvēra *in vitro* raudzes baktēriju un zīdītāju šūnās un *in vivo* novērtējumus žurkām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatalā un postnatalā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1-4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

Juvenīlo dzīvnieku pētījumi

Atkārtotu devu toksicitātes pētījums tika veikts juvenīlām žurkām 8 dienas pēc dzimšanas, kuras 4 nedēļas saņēma aliskirēna devas 30, 100 vai 300 mg/kg/dienā. Augsta akūta mirstība (stundu laikā) un smaga mirstība tika novērota lietojot 100 un 300 mg/kg/dienā (2,3 un 6,8 reizes lielāka deva kā maksimālā ieteicamā deva cilvēkiem (MIDC), pamatojoties uz mg/m² pieaugušam pacientam ar ķermeņa masu 60 kg). Nav noteikts nāves iemesls un tā iestājas bez pazīmēm vai prodromāliem simptomiem. 100 mg/kg/dienā letālās devas un 30 mg/kg/dienā devas, kas neizraisa novērojamas nevēlamas blakusparādības (NOAEL-no observed adverse effect level), attiecība ir neparedzēti zema.

Cits atkārtotu devu toksicitātes pētījums tika veikts ar juvenīlām žurkām 14 dienas pēc dzemdībām, kuras 8 nedēļas saņēma aliskirēna devas 30, 100 un 300 mg/kg/dienā. Novēlota mirstība bez noteikta nāves iemesla tika novērota lietojot 300 mg/kg/dienā devu (8,5 reizes lielāka kā MIDC, pamatojoties uz mg/m² pieaugušam pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

Izdzīvojušām žurkām nenovēroja uzvedības vai reproduktīvās funkcijas traucējumus.

Lietojo 100 mg/kg/dienā devu aliskirēna līmenis plazmā (AUC) 8 dienas vecām žurkām bija gandrīz 4 reizes augstāks kā 14 dienas vecām žurkām. Aliskirēna līmenis plazmā 14 dienas vecām žurkām bija 85 līdz 387 reizes augstāks kā 64 dienas vecām pieaugušām žurkām.

Vienas devas pētījums tika veikts juvenīlām žurkām 14, 21, 24, 28, 31 vai 36 dienas pēc dzemdībām. Netika novērota mirstība vai nozīmīga toksicitāte. Līmenis plazmā 14 dienas vecām žurkām bija aptuveni 100 reizes augstāks un 21 dienu vecām žurkām 3 reizes augstāks kā pieaugušām žurkām.

Tika veikti mehānisma pētījumi, lai noskaidrotu saistību starp vecumu, aliskirēna iedarbības līmeni un MDR1 un OATP2 brieduma izpausmes žurkām. Rezultāti rādīja, ka aliskirēna iedarbības izraisītās attīstības izmaiņas korelēja ar transportsistēmas brieduma ontogēnēzi tukšajā zarnā, aknās, nierēs un smadzenēs.

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta žurkām vecumā no 8 līdz 28 dienām pēc 3 mg/kg aliskirēna devas intravenozas ievadīšanas. Aliskirēna klīrenss palielinājās saistībā ar vecumu. 8 vai 14 dienu vecām žurkām klīrenss bija līdzīgs, bet šajos vecumos klīrenss bija tikai apmēram 23% no klīrensa, kāds novērots 21 dienu vecām žurkām, un 16% no klīrensa, kāds novērots 28 dienas vecām žurkām.

Šie pētījumi parāda, ka nenobriedusi MDR1 izraisa pārmērīgu aliskirēna iedarbību (>400 reizes augstāka 8 dienas vecām žurkām salīdzinot ar pieaugušām žurkām) un augstu akūto toksicitāti. Tas liecina, ka pediatriem pacientiem ar nenobriedušu MDR1 ir iespējama pārmērīga aliskirēna iedarbība (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Amlodipīns

Amlodipīna drošības dati ir precīzi noteikti klīniskā un neklīniskā ceļā.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību datumu, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

Kanceroģenēze, mutāģenēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, kancerogenitāte šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika atklāta ar zāļu iedarbību saistīta ietekme gēnu vai hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

Rasilamlo

Preklīniskie dati par drošību ir pierādījuši, ka aliskirēna un amlodipīna kombinācijai ir laba panesamība žurkām. Divu un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos ar žurkām iegūtie rezultāti atbilst tiem, kas iegūti pētījumos ar aliskirēnu un amlodipīnu, lietojot abas aktīvās vielas atsevišķi. Netika konstatēta jauna toksicitāte vai ar kādu no sastāvdaļām saistītu nopietnas toksicitātes gadījumu skaita palielināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Povidons

Magnija stearāts

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

PVH/PHTFE – Alu blisteri:

18 mēneši

PA/Alu/PVH – Alu blisteri:

18 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:

vienā iepakojumā pa 14, 28, 56, 98 tabletēm;

vairāku kastīšu iepakojums satur 280 tabletes (20 iepakojumi pa 14 tabletēm).

PVH/Polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:

vienā iepakojumā pa 30, 90 tabletēm;

vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 56x1 tableti;

vairāku kastīšu vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tablete).

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:

vienā iepakojumā pa 14, 28, 56 tabletēm;

vairāku kastīšu iepakojums satur 98 tabletes (2 iepakojumi pa 49 tabletēm) un 280 tabletes (20 iepakojumi pa 14 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi vai tablešu stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/001-014

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 14. aprīlis 2011.

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (*aliskirenum*) (hemifumarāta veidā) un 10 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltena, izliektas formas ovāla tablete ar slīpām malām un marķējumu „T7” vienā pusē un „NVR” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rasilamlo ir indicēts esenciālas hipertensijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediena pienācīga kontrole nav sasniegta, lietojot tikai aliskirēnu vai amlodipīnu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Rasilamlo deva ir viena 100 mg tablete vienu reizi dienā.

Antihipertensīvā iedarbība izpaužas 1 nedēļas laikā un maksimālu iedarbību novēro pēc 4 nedēļām. Ja asinsspiedienu neizdodas kontrolēt pēc 4 līdz 6 nedēļu terapijas, devu var titrēt līdz maksimālajai devai, lietojot 300 mg aliskirēna/10 mg amlodipīna. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Rasilamlo var lietot reizē ar citām antihipertensīvas iedarbības zālēm, izņemot kombinācijā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Deva pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta ar aliskirēna vai amlodipīna monoterapiju

Rasilamlo 150 mg/10 mg devu var ordinēt pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot tikai amlodipīnu 10 mg vai Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Pacienti, kuriem tiek novērotas no devas atkarīgas ar vienu no monoterapijas sastāvdaļām saistītas blakusparādības, lai sasniegtu līdzvērtīgu asinsspiediena pazemināšanu, var pāriet uz mazāku šīs sastāvdaļas Rasilamlo devu.

Pirms pārejas uz fiksētu kombināciju ieteicama individuālas devas titrēšana ar katru no sastāvdaļām. Ja tas ir klīniski pieņemami un atbilst iepriekš minētajām devām, var apsvērt iespēju nepastarpināti pāriet no monoterapijas uz fiksētas kombinācijas izmantošanu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (GFĀ attiecīgi 89-60 ml/min/1,73 m² un 59-30 ml/min/1,73 m², skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Rasilamlo nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna dozēšana nav noteikta. Amlodipīna farmakokinētiskās īpašības nav pētītas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem; tāpēc Rasilamlo ordinēšana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāveic piesardzīgi.

Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Dati par Rasilamlo lietošanu, it īpaši 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem, ir ierobežoti. Tāpēc, ordinējot Rasilamlo šiem pacientiem, jāievēro īpaša piesardzība. Gados vecākiem pacientiem ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Pediātriskā populācija

Rasilamlo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Rasilamlo ir kontraindicēts bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam, un to nav ieteicams lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam drošuma apsvēruma dēļ, sakarā ar iespējamu aliskirēna pārmērīgu ietekmi (skatīt 4.3., 4.4., 5.2. un 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot nelielu ūdeni. Rasilamlo ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jāizvairās no zāļu lietošanas kopā ar augļu sulu un/vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstnieciskās augu tējas) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontraindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem dihidropiridīna atvasinājumiem.
- Angioedēma pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-gp (glikoproteīna) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontraindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) Rasilamlo lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontraindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).
- Smaga hipotensija.
- Šoks (tai skaitā kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.
- Bērni no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Smagas un nepārejošas caurejas gadījumā terapija ar Rasilamlo terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Līdzīgi kā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Amlodipīna drošība un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav pierādīta.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un pavājinātu nieru funkciju (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt 5.1. apakšpunktu). RAAS dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar ACEI vai ARB, nav ieteicama. Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

Sirds mazspēja

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Dati par kardiovaskulāro mirstību un saslimstību pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu, nav pieejami (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tiek ārstēti ar furosemīdu vai torasemīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Simptomātiskas hipotensijas risks

Pēc Rasilamlo terapijas uzsākšanas simptomātiska hipotensija var rasties sekojošos gadījumos:

- pacientiem ar izteiktu asinsvadu tilpuma samazināšanos vai pacientiem ar sāls deficītu (piemēram, kuri saņem lielas diurētisku devas) vai,
- lietojot aliskirēnu kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS.

Pirms Rasilamlo lietošanas tilpuma samazināšanās vai sāls deficīts jākorrigē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā. Īstermiņa kontrolētos pētījumos pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kuri tika ārstēti ar Rasilamlo, hipotensijas sastopamības biežums bija neliels (0,2%).

Nieru darbības traucējumi

Klīniskos pētījumos aliskirēns nav pētīts hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais $\text{GF}\ddot{A} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ar dialīzi, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju anamnēzē. Rasilamlo nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{GF}\ddot{A} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, piesardzība jāievēro, lietojot Rasilamlo pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga vai ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds funkciju traucējumi, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru funkciju traucējumi. Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas. Rasilamlo ordinēšana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāveic piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro attiecībā uz pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Nieru artērijas stenoze

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Rasilamlo lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma

Pēcreģistrācijas periodā ārstēšanas laikā ar aliskirēnu tika novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, saņemti ziņojumi par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioedēmu izraisīto zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā, pēc aliskirēna lietošanas kopā ar ACEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar hipersensitivitātes predispozīciju jāievēro īpaša piesardzība.

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioedēmu anamnēzē var būt palielināts angioedēmas attīstības risks (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioedēmu anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un it sevišķi terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja attīstās anafilaktiskas reakcijas vai angioedēma, Rasilamlo lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Pacienti jāinformē ziņot ārstam par jebkurām pazīmēm, kas varētu liecināt par alerģisku reakciju, it īpaši apgrūtinātu elpošanu vai apgrūtinātu rīšanu, sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu vai mēles tūska. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai uzturētu brīvus, elpošanas ceļus.

Pediātriskā populācija

Aliskirēns ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, un ir iespējama aliskirēna pārmērīga ietekme bērniem ar nenobriedušu P-gp zāļu transportsistēmu. Nav nosakāms vecums, kad nobriest transportsistēma (skatīt 5.2. un 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Rasilamo ir kontrindicēts bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam, un to nevajadzētu lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam.

Ir pieejami ierobežoti drošuma dati no farmakokinētikas pētījuma par aliskirēna terapiju 39 bērniem ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 18 gadiem (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Rasilamlo mijiedarbību

Nav veikti pētījumi par Rasilamlo mijiedarbību ar citām zālēm. Tādēļ šajā apakšpunktā ir sniegta informācija par atsevišķu aktīvo vielu zināmo mijiedarbību ar citām zālēm.

Vienlaicīga aliskirēna un amlodipīna lietošana veselīgiem brīvprātīgajiem neizraisīja nozīmīgas izmaiņas līdzsvara stāvokļa farmakokinētiskajā iedarbībā (AUC) un maksimālajā koncentrācijā (C_{max}) nevienai no sastāvdaļām.

Informācija par aliskirēna mijiedarbību

Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu)

- *Spēcīgi P-gp inhibitori*

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna 75 mg C_{max} aptuveni 2,5 reizes un AUC aptuveni 5 reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu)

- *Augļu sula un dzērieni, kas satur augu ekstraktus*

Augļu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Apelsīnu vai ābolu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par attiecīgi 62% vai 63%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar augļu sulas sastāvdaļu izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ augļu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasilamlo. Dzērienu, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstniecisko augu tēju), ietekme uz aliskirēna uzsūkšanos nav pētīta. Tomēr savienojumi, kas potenciāli inhibē organisko anjonu transporta polipeptīdu medītēto aliskirēna uzsūkšanos, ir plaši sastopami augļos, dārzeņos un daudzos citos augu valsts produktos. Tāpēc dzērienus, kas satur augu ekstraktus, tai skaitā ārstnieciskās augu tējas, nedrīkst lietot kopā ar Rasilamlo.

RAAS dubultā blokāde kombinācijā ar aliskirēnu, ARBiem, vai AKEIiem

Klīniskie dati liecina, ka RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKEI, ARB vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību, kā hipotensija, insults, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Piesardzība ir nepieciešama vienlaikus lietošanas gadījumā

- *Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu*

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos, un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

- *Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori*

Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

- *Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā*

Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kāliju preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību.

- *Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)*

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

- *Furosemīds un torasemīds*

Aliskirēna lietošana iekšķīgi kopā ar furosemīdu neietekmēja aliskirēna farmakokinētiskās īpašības, bet samazināja furosemīda iedarbību par 20-30% (aliskirēna ietekme uz furosemīdu lietojot intramuskulāri vai intravenozi nav pētīta). Pacientiem ar sirds mazspēju, pēc vairāku furosemīda (60 mg/dienā) devu lietošanas kopā aliskirēnu (300 mg/dienā), pirmo 4 stundu laikā nātrija ekskrecija urīnā un izdalītā urīna daudzums samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar furosemīda monoterapiju. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar furosemīdu un aliskirēnu 300 mg, vidējā ķermeņa masa (84,6 kg) bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma furosemīdu monoterapijā (83,4 kg). Mazākas izmaiņas furosemīda farmakokinētikajās īpašībās un efektivitātē tika novērotas lietojot aliskirēnu 150 mg/dienā.

Pieejamie klīniskie dati neliecina, ka pēc lietošanas kopā ar aliskirēnu tika izmantotas lielākas torasemīda devas. Zināms, ka torasemīda izdalīšanos caur nierēm mediē organiskie anjonu transportieri (OAT). Aliskirēns minimāli izdalās caur nierēm, un pēc iekšķīgas lietošanas urīnā konstatēti tikai 0,6% aliskirēna devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr, tā kā aliskirēns ir organisko anjonu transporta polipeptīda 1A2 (OATP1A2) substrāts (skatīt mijiedarbību ar organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitoriem), aliskirēns, iedarbojoties uz absorbcijas procesu, var samazināt torasemīda iedarbību plazmā.

Tādēļ pacientiem, kuri tiek ārstēti gan ar aliskirēnu, gan furosemīdu vai torasemīdu iekšķīgi, uzsākot un pielāgojot furosemīda, torasemīda vai aliskirēna terapiju, ieteicams kontrolēt furosemīda vai torasemīda iedarbību, lai izvairītos no ekstracelulārā šķidruma tilpuma izmaiņām un iespējamām situācijām ar šķidruma pārslodzes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Varfarīns*

Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

- *Mijiedarbība ar pārtikas produktiem*

Uzturs (ar zemu vai augstu tauku saturu) būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pieejamie klīniskie dati neliecina par dažāda veida uztura un/vai dzērienu aditīvu iedarbību, tomēr potenciāla aliskirēna biopieejamības samazināšanās aditīvas iedarbības dēļ nav pētīta un tāpēc nevar izslēgt šo risku. Jāizvairās no aliskirēna lietošanas kopā ar augļu sulu vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus, tai skaitā ārstnieciskajām augu tējām.

Mijiedarbība netika konstatēta

- Klīniskos farmakokinētikas pētījumos ar aliskirēnu tika iekļauti tādi medikamenti, kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts un hidrohlortiazīds. Mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar metformīnu (↓28%), amlodipīnu (↑29%) vai cimetidīnu (↑19%) izraisīja aliskirēna C_{max} vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, aliskirēna AUC un C_{max} līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama aliskirēna vai šo vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana.
- Aliskirēns var nedaudz samazināt digoksīna un verapamila biopieejamību.

- *Mijiedarbība ar CYP450*

Aliskirēns neinhibē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substanču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt citas references par P-gp 4.5. apakšpunktu).

- *P-gp substrāti vai vāji inhibitori*

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir aliskirēna biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt aliskirēna biopieejamību.

- *Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori*

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt mijiedarbību ar augļu sulu).

Informācija par amlodipīna mijiedarbību

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *CYP3A4 inhibitori*

Vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) lietošana var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpaušmē šīs farmakokinētikas izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.

- *CYP3A4 induktori*

Nav datu par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, divšķautņu asinszāles) līdztekus lietošana var pazemināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 induktoriem jālieto uzmanīgi.

- *Greipfrūtu sula*

Vienlaikus amlodipīna un greipfrūta un greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, rezultātā palielinot asinsspiediena pazeminošu efektu.

- *Dantrolēns (infūzijās)*

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

- Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība summējas ar citu lietoto antihipertensīvo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

- Pēc vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošanas kopā ar 80 mg simvastatīna, tā iedarbība palielinājās par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Ir ieteicams samazināt simvastatīna devu līdz 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto amlodipīnu.

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri ordinē Rasilamlo, jābrīdina sievietes reproduktīvajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šīs zāles grūtniecības laikā. Ņemot vērā, ka sievietēm, kuras plāno grūtniecību, nav ieteicams lietot Rasilamlo, pirms plānotās grūtniecības iestāšanās jāpāriet uz piemērotu alternatīvu antihipertensīvu terapiju.

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Citas vielas, kas darbojas tieši uz RAAS, izraisa nopietnas augļa kroplības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz RAAS, aliskirēnu nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Amlodipīna lietošanas drošība cilvēkam grūtniecības laikā nav noskaidrota. Pētījumi ar žurkām nepierāda reproduktīvo toksicitāti, izņemot dzemdību aizkavēšanos un dzemdību ilguma pagarināšanos, lietojot devas, kas 50 reizes pārsniedz cilvēkiem lietoto maksimālo ieteicamo devu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zāles grūtniecības laikā atļauts lietot vienīgi tādā gadījumā, ja nav pieejamas citas drošākas alternatīvas ārstēšanas metodes un, ja slimības radītais risks mātei ir lielāks nekā auglim.

Rasilamlo nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Rasilamlo lietošana ir kontrindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja grūtniecība iestājas terapijas laikā, Rasilamlo lietošana attiecīgi jāpārtrauc, cik vien ātri iespējams.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai aliskirēns un/vai amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Ņemot vērā nepietiekošo/ierobežoto informāciju par aliskirēna un amlodipīna izdalīšanos cilvēka vai dzīvnieku pienā, nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc nav ieteicams Rasilamlo lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Rasilamlo, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par fertilitāti, lietojot Rasilamlo.

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisku datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Fertilitāte žurkām netika ietekmēta, nepārsniedzot aliskirēna 250 mg/kg dienā devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka Rasilamlo terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

Amlodipīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem pēc amlodipīna lietošanas attīstās reibonis, galvassāpes, nogurums vai slikta dūša, tas var ietekmēt viņu reakcijas spējas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Turpmāk sniegtā informācija par Rasilamlo drošību ir iegūta klīniskajos pētījumos ar Rasilamlo un atsevišķo sastāvdaļu aliskirēna un amlodipīna zināmo drošības profilu. Drošuma informācija par Rasilamlo lietošanu 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota.

Rasilamlo biežākās nevēlamās blakusparādības hipotensija un perifēra tūska. Lietojot Rasilamlo, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Rasilamlo sastāvdaļu (aliskirēnu un amlodipīnu), un kuras kuras iekļautas tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību sarakstā.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts:

Blakusparādības sakārtotas pēc biežuma, minot biežākās vispirms un lietojot šādu shēmu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot Rasilamlo, vai vienu vai abas sastāvdaļas monoterapijā, aprakstītas zemāk tabulā. Nevēlamām blakusparādībām, kas novērotas vairāk nekā vienai fiksēto devu kombinācijas sastāvdaļai, lielākais sastopamības biežums norādīts zemāk tabulā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Leikopēnija ^{am} , trombocitopēnija ^{am}
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktiskas reakcijas ^a , paaugstinātas jutības reakcijas ^a
Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas ^{am}
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti	Hiperglikēmija ^{am}
Psihiskie traucējumi	
Retāk	Bezmiegs ^{am} , garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā trauksme) ^{am} , depresija ^{am}
Reti	Apjukums ^{am}

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Miegainība ^{am} , galvassāpes (it īpaši ārstēšanas sākumā) ^{am}
Retāk	Tīce ^{am} , garšas traucējumi ^{am} , ģībonis ^{am} , hipoestēzija ^{am} , parestēzija ^{am}
Ļoti reti	Hipertonija ^{am} , perifēra neiropātija ^{am}
Acu bojājumi	
Retāk	Redzes traucējumi (tai skaitā diplopija) ^{am}
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Džinkstēšana ausīs ^{am}
Nav zināmi	Vertigo ^a
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Reibonis ^{a,am} , sirdsklauves ^{a,am} , perifēra tūska ^{c,a,am*}
Ļoti reti	Miokarda infarkts ^{am} , aritmija (tostarp bradikardija, kambaru tahikardija un priekškambaru fibrilācija) ^{am}
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ādas apsārtums ^{am} , hipotensija ^{c,a,am}
Ļoti reti	Vaskulīts ^{am}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	
Retāk	Elpas trūkums ^{a,am} , rinīts ^{am} , klepus ^{a,am}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Caureja ^a , sāpes vēderā ^{am} , slikta dūša ^{a,am}
Retāk	Vemšana ^{a,am} , dispepsija ^{am} , ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums) ^{am} , sausums mutē ^{am}
Ļoti reti	Pankreatīts ^{am} , gastrīts ^{am} , smaganu hiperplāzija ^{am}
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hepatīts ^{a,am} , dzelte ^{a,am} , aknu enzīmu līmeņa palielināšanās (visbiežāk saistīta ar holestāzi) ^{am}
Nav zināmi	Aknu darbības traucējumi ^{a,**} , aknu mazspēja ^{a,***}
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms ^a , toksiska epidermāla nekrolīze (TEN) ^a , mutes dobuma gļotādas reakcijas ^a , izsitumi ^{a,am} , nieze ^{a,am} , nātrene ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , ādas krāsas izmaiņas ^{am} , hiperhidroze ^{am} , ekzantēma ^{am}
Reti	Angioedēma ^a , eritēma ^a
Ļoti reti	<i>Erythema multiforme</i> ^{am} , ekfoliatīvs dermatīts ^{am} , Stīvena-Džonsona sindroms ^{am} , Kvinkes tūska ^{am} , fotosensibilizācija ^{am}
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija ^{a,am} , potīšu tūska ^{am}
Retāk	Mialģija ^{am} , muskuļu spazmas ^{am} , sāpes mugurā ^{am}
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Akūta nieru mazspēja ^a , nieru darbības traucējumi ^a , urinēšanas traucējumi ^{am} , niktūrija ^{am} , palielināts urinēšanas biežums ^{am}
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Impotence ^{am} , ginekomastija ^{am}

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Nespēks ^{am}
Retāk	Sāpes krūtīs ^{am} , astēnija ^{am} , sāpes ^{am} , savārgums ^{am}
Izmeklejšumi	
Bieži	Hiperkaliēmija ^a
Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ^a , svara palielināšanās ^{am} , svara samazināšanās ^{am}
Reti	Pazemināts hemoglobīna līmenis ^a , samazināts hematokrīts ^a , paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^a
Nav zināmi	Hiponatriēmija ^a

^c Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot Rasilamlo;

^a Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot aliskirēnu monoterapijā;

^{am} Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot amlodipīnu monoterapijā;

* Perifēra tūska ir zināma kā no devas atkarīga blakusparādība saistībā ar amlodipīna lietošanu, kā arī pēcreģistrācijas periodā par to ir saņemti ziņojumi saistībā ar aliskirēna terapiju. Klīniskajos pētījumos saistībā ar Rasilamlo lietošanu visbiežāk ir saņemti ziņojumi par perifēras tūskas gadījumiem, kas tika novēroti retāk nekā, salīdzinot ar tiem, kas radušies saistībā ar attiecīgo amlodipīna devu lietošanu, bet biežāk nekā aliskirēna devu lietošanas gadījumā;

** Atsevišķi aknu darbības traucējumu gadījumi ar klīniskiem simptomiem un laboratoriski apstiprināti izteiktāki aknu darbības traucējumu gadījumi;

*** Ieskaitot vienu „fulminantas aknu mazspējas” gadījumu, par ko ziņots pēc-reģistrācijas periodā, un kura gadījumā nevar izslēgt cēloņsakarību ar aliskirēna lietošanu.

Papildu informācija par atsevišķiem sastāvdaļām

Lietojo Rasilamlo, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Atsevišķu blakusparādību raksturojums:

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatētas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēmas gadījumi.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioedēma un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioedēmas vai simptomu (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles pietūkums), kas atgādina angioedēmu, gadījumiem. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc angioedēmu izraisīto citu zāļu, tostarp RAAS bloķētāju (AKEI vai ARB), lietošanas.

Pēcreģistrācijas pieredze liecina, ka pēc aliskirēna lietošanas kopā ar AKEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioedēmu (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūskai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsaazinās ar savu ārstu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izmeklējumi

Kontrolētos klīniskos pētījumos aliskirēna lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes no normas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem aliskirēnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%) Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda iedarbība novērojama arī lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piemēram, ACEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā.

Pediātriskā populācija

Pamatojoties uz pieejamajiem, ierobežotajiem drošuma datiem no farmakokinētiskā pētījuma, kurā 39 bērni ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem tika ārstēti ar aliskirēnu, sagaidāms, ka nevēlamo blakusparādību biežums, tips un smaguma pakāpe bērniem būs līdzīgi kā pieaugušajiem ar hipertensiju. Tāpat kā lietojot citus RAAS blokatorus, bērniem, kurus ārstē ar aliskirēnu, bieži sastopama nevēlama blakusparādība ir galvassāpes.

Amlodipīns

Atsevišķos gadījumos ziņots par ekstrapiramidālo sindromu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Nav iegūta pieredze par Rasilamlo pārdozēšanu. Iespējamākā Rasilamlo pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna un amlodipīna antihipertensīvā darbība.

Aliskirēna iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Pieejamie dati liecina, ka amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteikti un potenciāli ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz šokam un ietverot šoku ar letālu iznākumu, ko izraisījis amlodipīns.

Ārstēšana

Ja, lietojot Rasilamlo, rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Klīniski nozīmīgas amlodipīna pārdozēšanas izraisītas hipotensijas gadījumā nepieciešama aktīva kardiovaskulāras sistēmas uzturēšana, tostarp bieža sirdsdarbības un elpošanas funkcijas kontrole, ekstremitāšu pacelšana un uzmanības pievēršana cirkulējošā šķidruma tilpumam un urīna izdalei.

Asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanā var izmantot vazokonstriktorus, ja vien nav kontraindikāciju to lietošanai. Intravenozi ievadīts kalcija glukonāts var labvēlīgi ietekmēt kalcija kanālu blokādes izraisīto efektu novēršanu.

Dažos gadījumos var apsvērt iespēju veikt kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka aktivētās ogles lietošana veseliem brīvprātīgiem tūlīt vai divas stundas pēc amlodipīna 10 mg devas ieņemšanas nozīmīgi samazina amlodipīna uzsūkšanos.

Tā kā amlodipīns cieši saistās ar proteīniem, to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (<2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, renīna inhibitori, ATĶ kods: C09XA53.

Rasilamlo apvieno divus antihipertensīvos līdzekļus ar komplementāru mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešo renīnu inhibitoru grupai un amlodipīns pieder kalcija antagonistu grupai.

Rasilamlo

Kombinētās aliskirēna un amlodipīna terapijas lietošana izriet no šo divu zāļu iedarbības uz atšķirīgām, bet komplementārām sistēmām, kas regulē asinsspiedienu. Kalcija kanālu blokatori aizkavē kalcija pieplūdumu asinsvadu gludās muskulatūras šūnās, tādējādi novēršot gludās muskulatūras šūnu kontrakcijas un asinsvadu sašaurināšanos. Renīna inhibitori nomāc renīna enzimatisko aktivitāti un tādējādi bloķē angiotenzīna II, galvenās renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) efektorā molekulas, veidošanos. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos un nātrija un ūdens reabsorbciju. Amlodipīns tieši nomāc asinsvadu sašaurināšanos un samazina asinsvadu pretestību, bet aliskirēns, kontrolējot angiotenzīna II veidošanos, var nomākt asinsvadu sašaurināšanos, taču vēl papildus maina ūdens un nātrija līdzsvaru līmenī, kas nepieciešams normotensīviem stāvokļiem. Aliskirēna un amlodipīna kombinētā iedarbība uz šiem centrālā asins spiediena regulējošajiem faktoriem (asinsvadu sašaurināšanās un RAAS medītēta hipertensīva iedarbība) izraisa efektīvāku antihipertensīvo iedarbību nekā novērots monoterapijā.

Rasilamlo tika pētīts vairākos aktīvos un placebo kontrolētos pētījumos un ilglaicīgos pētījumos, iekļaujot kopumā 5 570 hipertensijas pacientus ar vieglu līdz smagu hipertensiju (diastoliskais asinsspiediens no 90 mm Hg līdz 109 mm Hg).

Hipertensīviem pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot komponentus monoterapijā, Rasilamlo lietošana vienu reizi dienā, nodrošināja no devas atkarīgu klīniski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā spiediena pazemināšanos.

Lietojo pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot tikai aliskirēnu vai amlodipīnu, Rasilamlo pēc vienas terapijas nedēļas izraisīja lielāku asinsspiediena pazemināšanu nekā sastāvdaļu monoterapijas, un gandrīz maksimālais efekts tika sasniegts pēc četrām terapijas nedēļām.

Pētījumā, kurā randomizēja 820 pacientu, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz aliskirēna 300 mg terapiju, aliskirēna/amlodipīna 300 mg/10 mg devas kombinēšana radīja vidējā sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 18,0/13,1 mm Hg, kas bija statistiski nozīmīgi labāks rādītājs nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju sasniegtais. Turklāt 300 mg/5 mg devas kombinēšana uzrādīja statistiski nozīmīgi lielāku asinsspiediena pazemināšanu nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju sasniegtais pazeminājums. Pētījuma apakšgrupā ar 584 pacientiem, aliskirēna/amlodipīna 300/5 mg un 300/10 mg devu kombinācija izraisīja papildus sistoliskā/diastoliskā vidējā asinsspiediena pazemināšanos attiecīgi par 7,9/4,8 mm Hg un 11,7/7,7 mm Hg salīdzinot ar aliskirēna 300 mg devu (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā sistoliskais asinsspiediens (SAS) ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Pētījumā, kurā randomizēja 847 pacientu, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz amlodipīna 10 mg terapiju, aliskirēna/amlodipīna 150 mg/10 mg un 300 mg/10 mg kombinācija radīja vidējā sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par attiecīgi 11,0/9,0 mm Hg un 14,4/11,0 mm Hg, kas bija statistiski lielāks rādītājs nekā ar amlodipīna 10 mg monoterapiju sasniegtais. Pētījuma apakšgrupā ar 549 pacientiem, aliskirēna/amlodipīna 150/10 mg un 300/10 mg devu kombinācija izraisīja papildus sistoliskā/diastoliskā vidējā asinsspiediena pazemināšanos attiecīgi par 4,0/2,2 mm Hg un 7,6/4,7 mm Hg salīdzinot ar amlodipīna 10 mg devu (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā SAS ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Pētījumā 545 randomizēti pacienti, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz amlodipīna 5 mg devu, aliskirēna 150 mg/amlodipīna 5 mg kombinēšana radīja lielāku asinsspiediena pazemināšanos nekā pacientiem, kuri turpināja lietot amlodipīna 5 mg devu.

8 nedēļu nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu faktoriālā pētījumā, kurā kopumā randomizēja 1 688 pacientus ar vieglu līdz smagu hipertensiju, ārstēšana ar Rasilamlo devām no 150 mg/5 mg līdz 300 mg/10 mg izraisīja no devas atkarīgu statistiski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos (sistolisko/diastolisko) diapazonā attiecīgi no 20,6/14,0 mm Hg līdz 23,9/16,5 mm Hg, salīdzinot ar 15,4/10,2 mm Hg lietojot 300 mg aliskirēna, 21,0/13,8 mm Hg lietojot 10 mg amlodipīnu un placebo iegūtajiem rādītājiem 6,8/5,4 mm Hg pacientiem grupā ar vidējo asinsspiedienu 157,3/99,7 mm Hg terapijas sākumā. Šie rādītāji bija statistiski lielāki salīdzinot ar placebo un aliskirēnu visās devu grupās. Asinsspiediena samazinājums, lietojot šīs kombinētās devas, saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas periodu. Pētījuma apakšgrupā ar 1 069 pacientiem, Rasilamlo izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos diapazonā attiecīgi no 20,6/13,6 mm Hg līdz 24,2/17,3 mm Hg (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā SAS ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Rasilamlo drošība izvērtēta pētījumos, kuru ilgums bija līdz vienam gadam.

Rasilamlo ietekme uz mirstību, ko izraisa jebkāds iemesls, un kardiovaskulāro mirstību, kā arī uz kardiovaskulāro saslimstību un mērķorgānu bojājumiem pašlaik nav zināma.

Pabeigtos klīniskajos pētījumos Rasilamlo ir ordinēts vairāk nekā 2 800 pacientiem tostarp 372 pacientiem vienu gadu vai arī ilgāk. Ārstēšanai ar Rasilamlo, lietojot 300 mg/10 mg devas, kopējais blakusparādību skaits ir līdzīgs sastāvdaļu monoterapijai lietošanai. Netika konstatēta blakusparādību rašanās biežuma saistība ar dzimti, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību. Netika konstatētas blakusparādības, kuras būtu īpaši saistītas ar Rasilamlo lietošanu papildu tām, kas tiek saistītas ar atsevišķu sastāvdaļu monoterapijām. Dubultmaskētā nejaušinātā placebo kontrolētā pētījumā 1 688 pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu hipertensiju, klīnisku blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 1,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar Rasilamlo, salīdzinājumā ar 1,5% pacientu, kuri saņēma placebo.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepeptīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citas zāles, kas inhibē RAAS (AKEI un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citām antihipertensīvām zālēm. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma

Hipertensija

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg aliskirēna devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiediena mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Aliskirēns ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Aliskirēna monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiediena mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū AKEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlorotiazīdu - HCTZ), aliskirēns 300 mg mazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 17,0/12,3 mm Hg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mm Hg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par aliskirēna lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlorotiazīdu un beta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlorotiazīdu, aliskirēnam bija papildu asinsspiediena pazeminoša iedarbība.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu - 12. nedēļā ar hidrohlorotiazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mmHg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mmHg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki (≥ 65 gadiem) un ļoti veci pacienti (30% ≥ 75 gadiem) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiediena pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem nenovēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacientiem ar nekomplīcētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar aliskirēnu, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,1%). Hipotensija bija retāk ($< 1\%$) arī pēc kombinētas terapijas ar citām antihipertensīvām zālēm. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsītienu efektu.

36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna lietošana papildus standarta terapijai, salīdzinot ar placebo, nesniedza ieguvumu attiecībā uz sirds kambara remodelēšanas novērtējumu, nosakot sirds kreisā kambara sistolisko beigu tilpumu.

Kombinētie kardiovaskulāra cēloņa izraisītas mirstības, hospitalizācijas sakarā ar sirds mazspēju, miokarda infarkta recidīva, insulta un pēkšņas nāves gadījumu skaita rādītāji aliskirēna un placebo grupā bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, salīdzinot ar placebo grupu, ievērojami biežāk attīstījās hiperkaliēmija, hipotensija un nieru darbības traucējumi.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejaušinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika pietiekami kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana.

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Pētījuma galīgie rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,097 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 0,987, 1,218, 2-pusējs p=0,0787). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību biežums (38,2% pret 30,3%). It īpaši bija palielināts nieru darbības traucējumu (14,5% pret 12,4%), hiperkaliēmijas (39,1% pret 29,0%), ar hipotensiju saistītu gadījumu (19,9% pret 16,3%) un izvērtēto insulta gadījumu (3,4% pret 2,7%) galauzstādījumu biežums. Insultu skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 1 639 pacienti ar samazinātu izviedes frakciju, hospitalizēti dēļ akūtas sirds mazspējas (NYHA III–IV klase) epizodes un kuri sākumstāvoklī bija hemodinamiski stabili, tika vērtēta aliskirēna 150 mg deva (kas, ja panesamība bija laba, tika palielināta līdz 300 mg) kombinācijā ar parasto terapiju. Primārais mērķa kritērijs bija kardiovaskulāra nāve vai atkārtota hospitalizācija ar sirds mazspēju 6 mēnešu laikā; sekundārie mērķa kritēriji tika izvērtēti 12 mēnešu laikā.

Pētījumā, lietojot aliskirēnu papildus standarta terapijai akūtas sirds mazspējas ārstēšanai un paaugstināta kardiovaskulāru notikumu riska gadījumā pacientiem ar cukura diabētu, ieguvums netika pierādīts. Pētījuma rezultāti neuzrāda nozīmīgu aliskirēna iedarbību ar riska attiecību 0,92 (95% ticamības intervāls: 0,76-1,12; p=0,41, aliskirēns pret placebo). 12 mēnešu laikā, atkarībā no cukura diabēta pakāpes, kopējās mirstības rādītājos ziņots par atšķirībām ārstēšanas ar aliskirēnu iedarbībā. Ārstēšanas apakšgrupā pacientiem ar cukura diabētu riska attiecība bija 1,64 par labu placebo (95% ticamības intervāls: 1,15-2,33), savukārt ārstēšanas apakšgrupā pacientiem bez cukura diabēta riska attiecība bija 0,69 par labu aliskirēnam (95% ticamības intervāls: 0,50-0,94); mijiedarbības p-vērtība = 0,0003. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, novēroja hiperkaliēmijas (20,9% pret 17,5%), nieru darbības traucējumu / nieru mazspējas (16,6% pret 12,1%) un hipotensijas (17,1% pret 12,6%) gadījumu biežuma pieaugumu, un tas bija lielāks pacientiem ar cukura diabētu.

Pašlaik nav zināms par aliskirēna ietekmi uz mirstību un kardiovaskulāru saslimstību.

Pašlaik nav pieejami dati par aliskirēna ilgtermiņa efektivitāti pacientiem ar sirds mazspēju.

Sirds elektrofizioloģija

Nejausinātā, dubultmaskētā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

Amlodipīns

Rasilamlo sastāvā esošais amlodipīns nomāc kalcija jonu transmembrāno iekļūšanu sirds un asinsvadu gludajos muskuļos. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša relaksējoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, izraisot perifērās asinsvadu pretestības un asinsspiediena mazināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan ar dihidropiridīna, gan nedihidropiridīna saistīšanās vietām.

Sirds muskuļa un asinsvadu gludās muskulatūras saraušanās process ir atkarīgs no ekstracelulāro kalcija jonu pārvietošanās šajās šūnās caur specifiskiem jonu kanāliem.

Pēc terapeitisku devu lietošanas pacientiem ar hipertensiju amlodipīns izraisa vazodilatāciju, kā rezultātā samazinās asinsspiediens guļus un stāvus stāvoklī. Lietojot ilgstoši, šo asinsspiediena samazināšanos nepavada nozīmīgas sirds darbības ātruma vai katecholamīnu līmeņa plazmā pārmaiņas.

Koncentrācija plazmā korelē ar ietekmi gan jauniem, gan gados veciem pacientiem.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību terapeitiskas amlodipīna devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārās filtrācijas ātruma un efektīvas plazmas plūsmas nierēs palielināšanos, nemainot filtrācijas frakciju vai proteīnūriju.

Tāpat kā lietojot citus kalcija kanālu blokatorus, veicot sirds funkcijas hemodinamiskos mērījumus miera stāvoklī un slodzes laikā (vai slodzes testa laikā) pacientiem ar normālu kambaru funkciju, kuri ārstēti ar amlodipīnu, kopumā konstatēja nelielu sirds indeksa palielināšanos bez nozīmīgas ietekmes uz dp/dt vai kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu vai tilpumu. Lietojot terapeitiskās devās veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem, hemodinamikas pētījumos amlodipīns neizraisīja negatīvu inotropisku ietekmi, pat lietojot vienlaikus ar beta blokatoriem cilvēkiem.

Amlodipīns nemaina sinuatriālā mezgla funkciju un atrioventrikulāro pārvadi veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem. Klīniskos pētījumos, kuros amlodipīnu lietoja kombinācijā ar beta blokatoriem pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz elektrokardiogrāfiskiem raksturlielumiem.

Amlodipīns ir sasniedzis pozitīvu klīnisku iedarbību pacientiem ar hroniski stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski pierādītu koronāro sirds slimību.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu blakusparādību rašanās risku un mirstību.

Lietošana pacientiem ar hipertensiju

Randomizēts dubultmaskēts saslimstības un mirstības pētījums ar nosaukumu „*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) (Antihipertensīva un lipīdu līmeni pazeminoša terapija sirdslēkmes novēršanai) tika veikts jaunāko terapiju salīdzināšanai: amlodipīna 2,5-10 mg dienā (kalcija kanālu blokators) vai lizinopriils 10-40 mg dienā (AKE inhibitors) kā pirmās rindas līdzekļi no tiazīdu grupas diurētiskām, hlortalidons 12,5-25 mg/dienā no vieglas līdz smagai hipertensijai.

Kopumā tika randomizēti 33 357 hipertensijas pacienti vecāki par 55 gadiem, kuri tika novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens papildu koronārās sirds slimības riska faktors, tostarp: bijis miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā) vai dokumentēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns <35 mg/dl vai <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammas vai ehokardiogrāfijas diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), pašreizēja smēķēšana (21,9%).

Primārais vērtētais raksturlielums bija letāla koronāra sirds slimība vai neletāls miokarda infarkts. Primārais vērtētais raksturlielums amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās: riska attiecība (RA) 0,98 95% TI (0,90-1,07) $p=0,65$. Sekundāri vērtēto raksturlielumu vidū sirds mazspējas rašanās biežums (sastāvdaļas kombinētais kardiovaskulārais vērtētais raksturlielums) bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, nekā salīdzinot ar hlortalidona grupu (10,2% salīdzinājumā ar 7,7%, RA 1,38, 95% TI [1,25-1,52] $p<0,001$). Tomēr jebkāda iemesla mirstības rādītāji amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās RA 0,96 95% TI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Rasilamlo visās pediatriiskās populācijās apakšgrupās ar esenciālu hipertensiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ar aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Līdzsvara stāvoklī uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 76% un AUC_{0-tau} par 67% pacientiem ar hipertensiju. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākuma devas lietošanas.

Transportvielas

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašo izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/st.

Linearitāte

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšanās. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās lietošanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabilā stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pediatriiskā populācija

Farmakokinētiskajā pētījumā, kurā 39 pediatrijas pacienti vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar hipertensiju tika ārstēti ar aliskirēnu, saņemot aliskirēna dienas devu 2 mg/kg vai 6 mg/kg granulu veidā (3,125 mg/tabletē), farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Pētījuma dati liecina, ka vecums, ķermeņa masa vai dzimums būtiski neietekmē aliskirēna sistēmisko iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rezultāti no cilvēku audu MDR1 pētījuma *in vitro* liecināja par vecuma un audu atkarīgu sakarību starp MDR1 (P-gp) transportsistēmas briedumu. Tika novērots augsts interindividuāls mRNS ekspresijas līmenis (līdz 600-kārtīgam). Aknu MDR1 mRNS izpausmes bija statistiski nozīmīgi zemākas paraugos no embrijiem, jaundzimušajiem un zīdaiņiem līdz 23 mēnešu vecumam.

Nav nosakāms vecums, kad nobriest transportsistēma. Ir iespējama aliskirēna pārmērīga ietekme bērniem ar nenobriedušu MDR1 (P-gp) transportsistēmu (skatīt augstāk „Transportvielas” un 4.2., 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Amlodipīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas amlodipīna monoterapijas terapeitisku devu lietošanas amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundu laikā. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80%. Amlodipīna biopieejamību uztura lietošana neietekmē.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos ar amlodipīnu pierādīts, ka aptuveni 97,5% cirkulējošo zāļu hipertensijas slimniekiem ir saistītas ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Aknās amlodipīns tiek plaši metabolizēts (aptuveni 90%) par neaktīviem metabolītiem, 10% pamatsastāvdaļu un 60% metabolītu izvadot ar urīnu.

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30-50 stundas. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc zāļu nepārtrauktas lietošanas 7-8 dienas.

Linearitāte

Amlodipīnam terapeitiskas devas 5 mg un 10 mg robežās piemīt lineāra farmakokinētika.

Aliskirēns/amlodipīns

Pēc iekšķīgas Rasilamlo lietošanas aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 stundu laikā, bet amlodipīna - 8 stundu laikā. Rasilamlo uzsūkšanās ātrums un apmērs ir līdzīgs aliskirēna un amlodipīna rādītājiem, ja tos lieto atsevišķu monoterapiju veidā. Rasilamlo nav pētīts bioekvivalences pētījumā, lietojot kopā ar vieglu maltīti.

Rezultāti uztura iedarbības pētījumos, lietojot 300 mg/10 mg fiksētas kombinācijas tabletes kopā ar augsta tauku satura uzturu, pierādīja, ka uzturs samazināja fiksētās kombinācijas aliskirēna tabletes uzsūkšanās ātrumu, uzrādot līdzīgu iedarbības rādītāju kā aliskirēna monoterapijā. Atbilstoši monoterapijas nostādnei uzturs neietekmē amlodipīna farmakokinētiskās īpašības, lietojot to fiksētas kombinācijas tabletes formā.

Pacientu raksturojums

Aliskirēns

Aliskirēns ir efektīva, reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Dzimums, ķermeņa masa un tautība būtiski klīniski neietekmē aliskirēna farmakokinētiskās īpašības.

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{\max} personām ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Aliskirēnu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{\max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizes; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika netika nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Amlodipīns

Laiks līdz maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanai plazmā jauniem un gados veciem pacientiem ir līdzīgs. Gados veciem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, izraisot AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Kā jau bija sagaidāms šajā pētījuma pacientu vecuma grupā, pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju novēroja AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tika veikts pacientu grupu farmakokinētisko īpašību pētījums, kurā piedalījās 74 pacienti ar hipertensiju vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacienti vecumā no 13 līdz 17 gadiem), un kuri saņēma amlodipīnu devu robežās no 1,25 mg līdz 20 mg vienu vai divas reizes nedēļā. Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tipiskais perorālais klīrenss (KL/F) bija attiecīgi 22,5 un 27,4 l/st. vīriešiem un 16,4 un 21,3 l/st. sievietēm. Starp indivīdiem bija novērojamas lielas atšķirības zāļu iedarbībā. Saņemtie dati par bērniem jaunākiem par 6 gadiem ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku nozīmīgi neietekmē.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60%. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Aliskirēns

Kancerogenitāte tika izvērtēta 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm. Kancerogenitāte netika konstatēta. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1 500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Lai gan aliskirēnam ir zināma kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem noteiktās drošības robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārnījumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos. Šīs pārbaudes ietvēra *in vitro* raudzes baktēriju un zīdītāju šūnās un *in vivo* novērtējumus žurkām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatalā un postnatalā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1-4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

Juvenilo dzīvnieku pētījumi

Atkārtotu devu toksicitātes pētījums tika veikts juvenīlām žurkām 8 dienas pēc dzimšanas, kuras 4 nedēļas saņēma aliskirēna devas 30, 100 vai 300 mg/kg/dienā. Augsta akūta mirstība (stundu laikā) un smaga mirstība tika novērota lietojot 100 un 300 mg/kg/dienā (2,3 un 6,8 reizes lielāka deva kā maksimālā ieteicamā deva cilvēkiem (MIDC), pamatojoties uz mg/m² pieaugušam pacientam ar ķermeņa masu 60 kg). Nav noteikts nāves iemesls un tā iestājas bez pazīmēm vai prodromāliem simptomiem. 100 mg/kg/dienā letālās devas un 30 mg/kg/dienā devas, kas neizraisa novērojamas nevēlamas blakusparādības (NOAEL-no observed adverse effect level), attiecība ir neparedzēti zema.

Cits atkārtotu devu toksicitātes pētījums tika veikts ar juvenīlām žurkām 14 dienas pēc dzemdībām, kuras 8 nedēļas saņēma aliskirēna devas 30, 100 un 300 mg/kg/dienā. Novēlota mirstība bez noteikta nāves iemesla tika novērota lietojot 300 mg/kg/dienā devu (8,5 reizes lielāka kā MIDC, pamatojoties uz mg/m² pieaugušam pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

Izdzīvojušām žurkām nenovēroja uzvedības vai reproduktīvās funkcijas traucējumus.

Lietojot 100 mg/kg/dienā devu aliskirēna līmenis plazmā (AUC) 8 dienas vecām žurkām bija gandrīz 4 reizes augstāks kā 14 dienas vecām žurkām. Aliskirēna līmenis plazmā 14 dienas vecām žurkām bija 85 līdz 387 reizes augstāks kā 64 dienas vecām pieaugušām žurkām.

Vienas devas pētījums tika veikts juvenīlām žurkām 14, 21, 24, 28, 31 vai 36 dienas pēc dzemdībām. Netika novērota mirstība vai nozīmīga toksicitāte. Līmenis plazmā 14 dienas vecām žurkām bija aptuveni 100 reizes augstāks un 21 dienu vecām žurkām 3 reizes augstāks kā pieaugušām žurkām.

Tika veikti mehānisma pētījumi, lai noskaidrotu saistību starp vecumu, aliskirēna iedarbības līmeni un MDR1 un OATP2 brieduma izpausmes žurkām. Rezultāti rādīja, ka aliskirēna iedarbības izraisītās attīstības izmaiņas korelēja ar transportsistēmas brieduma ontogēnēzi tukšajā zarnā, aknās, nierēs un smadzenēs.

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta žurkām vecumā no 8 līdz 28 dienām pēc 3 mg/kg aliskirēna devas intravenozas ievadīšanas. Aliskirēna klīrenss palielinājās saistībā ar vecumu. 8 vai 14 dienu vecām žurkām klīrenss bija līdzīgs, bet šajos vecumos klīrenss bija tikai apmēram 23% no klīrensa, kāds novērots 21 dienu vecām žurkām, un 16% no klīrensa, kāds novērots 28 dienas vecām žurkām.

Šie pētījumi parāda, ka nenobriedusi MDR1 izraisa pārmērīgu aliskirēna iedarbību (>400 reizes augstāka 8 dienas vecām žurkām salīdzinot ar pieaugušām žurkām) un augstu akūto toksicitāti. Tas liecina, ka pediatriem pacientiem ar nenobriedušu MDR1 ir iespējama pārmērīga aliskirēna iedarbība (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Amlodipīns

Amlodipīna drošības dati ir precīzi noteikta klīniskā un neklīniskā ceļā.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību datumu, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

Kancerogēnēze, mutagēnēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, kancerogenitāte šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika atklāta ar zāļu iedarbību saistīta ietekme gēnu vai hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

Rasilamlo

Preklīniskie dati par drošību ir pierādījuši, ka aliskirēna un amlodipīna kombinācijai ir laba panesamība žurkām. Divu un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos ar žurkām iegūtie rezultāti atbilst tiem, kas iegūti pētījumos ar aliskirēnu un amlodipīnu, lietojot abas aktīvās vielas atsevišķi. Netika konstatēta jauna toksicitāte vai ar kādu no sastāvdaļām saistītu nopietnas toksicitātes gadījumu skaita palielināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Paligvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Povidons

Magnija stearāts

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

PVH/PHTFE – Alu blisteri:
18 mēneši

PA/Alu/PVH – Alu blisteri:
18 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56, 98 tabletēm;
vairāku kastīšu iepakojums satur 280 tabletes (20 iepakojumi pa 14 tabletēm).

PVH/Polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:
vienā iepakojumā pa 30, 90 tabletēm;
vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 56x1 tableti;
vairāku kastīšu vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tablete).

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56 tabletēm;
vairāku kastīšu iepakojums satur 98 tabletes (2 iepakojumi pa 49 tabletēm) un 280 tabletes (20 iepakojumi pa 14 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi vai tablešu stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/015-028

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 14. aprīlis 2011.

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (*aliskirenum*) (hemifumarāta veidā) un 5 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Tumši dzeltena, izliektas formas ovāla tablete ar slīpām malām un marķējumu „T11” vienā pusē un „NVR” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rasilamlo ir indicēts esenciālas hipertensijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediena pienācīga kontrole nav sasniegta, lietojot tikai aliskirēnu vai amlodipīnu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Rasilamlo deva ir viena 100 mg tablete vienu reizi dienā.

Antihipertensīvā iedarbība izpaužas 1 nedēļas laikā un maksimālu iedarbību novēro pēc 4 nedēļām. Ja asinsspiedienu neizdodas kontrolēt pēc 4 līdz 6 nedēļu terapijas, devu var titrēt līdz maksimālajai devai, lietojot 300 mg aliskirēna/10 mg amlodipīna. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Rasilamlo var lietot reizē ar citām antihipertensīvas iedarbības zālēm, izņemot kombinācijā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Deva pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta ar aliskirēna vai amlodipīna monoterapiju

Rasilamlo 300 mg/5 mg devu var ordinēt pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot tikai aliskirēnu 300 mg vai Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Pacienti, kuriem tiek novērotas no devas atkarīgas ar vienu no monoterapijas sastāvdaļām saistītas blakusparādības, lai sasniegtu līdzvērtīgu asinsspiediena pazemināšanu, var pāriet uz mazāku šīs sastāvdaļas Rasilamlo devu.

Pirms pārejas uz fiksētu kombināciju ieteicama individuālas devas titrēšana ar katru no sastāvdaļām. Ja tas ir klīniski pieņemami un atbilst iepriekš minētajām devām, var apsvērt iespēju nepastarpināti pāriet no monoterapijas uz fiksētas kombinācijas izmantošanu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (GFĀ attiecīgi 89-60 ml/min/1,73 m² un 59-30 ml/min/1,73 m², skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Rasilamlo nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna dozēšana nav noteikta. Amlodipīna farmakokinētiskās īpašības nav pētītas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem; tāpēc Rasilamlo ordinēšana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāveic piesardzīgi.

Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Dati par Rasilamlo lietošanu, it īpaši 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem, ir ierobežoti. Tāpēc, ordinējot Rasilamlo šiem pacientiem, jāievēro īpaša piesardzība. Gados vecākiem pacientiem ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Pediātriskā populācija

Rasilamlo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Rasilamlo ir kontrindicēts bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam, un to nav ieteicams lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam drošuma apsvēruma dēļ, sakarā ar iespējamu aliskirēna pārmērīgu ietekmi (skatīt 4.3., 4.4., 5.2. un 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot nelielu ūdeni. Rasilamlo ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jāizvairās no zāļu lietošanas kopā ar augļu sulu un/vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstnieciskās augu tējas) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem dihidropiridīna atvasinājumiem.
- Angioedēma pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-gp (glikoproteīna) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) Rasilamlo lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).
- Smaga hipotensija.
- Šoks (tai skaitā kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.
- Bērni no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Smagas un nepārejošas caurejas gadījumā terapija ar Rasilamlo terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Līdzīgi kā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Amlodipīna drošība un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav pierādīta.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un pavājinātu nieru funkciju (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt 5.1. apakšpunktu). RAAS dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar ACEI vai ARB, nav ieteicama. Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

Sirds mazspēja

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Dati par kardiovaskulāro mirstību un saslimstību pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu, nav pieejami (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tiek ārstēti ar furosemīdu vai torasemīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Simptomātiskas hipotensijas risks

Pēc Rasilamlo terapijas uzsākšanas simptomātiska hipotensija var rasties sekojošos gadījumos:

- pacientiem ar izteiktu asinsvadu tilpuma samazināšanos vai pacientiem ar sāls deficītu (piemēram, kuri saņem lielas diurētisku devas) vai,
- lietojot aliskirēnu kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS.

Pirms Rasilamlo lietošanas tilpuma samazināšanās vai sāls deficīts jākorrigē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā. Īstermiņa kontrolētos pētījumos pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kuri tika ārstēti ar Rasilamlo, hipotensijas sastopamības biežums bija neliels (0,2%).

Nieru darbības traucējumi

Klīniskos pētījumos aliskirēns nav pētīts hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ar dialīzi, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju anamnēzē. Rasilamlo nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, piesardzība jāievēro, lietojot Rasilamlo pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga vai ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds funkciju traucējumi, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru funkciju traucējumi. Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas. Rasilamlo ordinēšana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāveic piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro attiecībā uz pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Nieru artērijas stenoze

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Rasilamlo lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma

Pēcreģistrācijas periodā ārstēšanas laikā ar aliskirēnu tika novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, saņemti ziņojumi par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioedēmu izraisīto zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā, pēc aliskirēna lietošanas kopā ar ACEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar hipersensitivitātes predispozīciju jāievēro īpaša piesardzība.

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioedēmu anamnēzē var būt palielināts angioedēmas attīstības risks (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioedēmu anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un it sevišķi terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja attīstās anafilaktiskas reakcijas vai angioedēma, Rasilamlo lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Pacienti jāinformē ziņot ārstam par jebkurām pazīmēm, kas varētu liecināt par alerģisku reakciju, it īpaši apgrūtinātu elpošanu vai apgrūtinātu rīšanu, sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu vai mēles tūska. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai uzturētu brīvus, elpošanas ceļus.

Pediatriskā populācija

Aliskirēns ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, un ir iespējama aliskirēna pārmērīga ietekme bērniem ar nenobriedušu P-gp zāļu transportsistēmu. Nav nosakāms vecums, kad nobriest transportsistēma (skatīt 5.2. un 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Rasilamo ir kontrindicēts bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam, un to nevajadzētu lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam.

Ir pieejami ierobežoti drošuma dati no farmakokinētikas pētījuma par aliskirēna terapiju 39 bērniem ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 18 gadiem (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Rasilamlo mijiedarbību

Nav veikti pētījumi par Rasilamlo mijiedarbību ar citām zālēm. Tādēļ šajā apakšpunktā ir sniegta informācija par atsevišķu aktīvo vielu zināmo mijiedarbību ar citām zālēm.

Vienlaicīga aliskirēna un amlodipīna lietošana veselīgiem brīvprātīgajiem neizraisīja nozīmīgas izmaiņas līdzsvara stāvokļa farmakokinētiskajā iedarbībā (AUC) un maksimālajā koncentrācijā (C_{max}) nevienai no sastāvdaļām.

Informācija par aliskirēna mijiedarbību

Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu)

- *Spēcīgi P-gp inhibitori*

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna 75 mg C_{max} aptuveni 2,5 reizes un AUC aptuveni 5 reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu)

- *Augļu sula un dzērieni, kas satur augu ekstraktus*

Augļu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Apelsīnu vai ābolu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par attiecīgi 62% vai 63%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar augļu sulas sastāvdaļu izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ augļu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasilamlo. Dzērienu, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstniecisko augu tēju), ietekme uz aliskirēna uzsūkšanos nav pētīta. Tomēr savienojumi, kas potenciāli inhibē organisko anjonu transporta polipeptīdu medītēto aliskirēna uzsūkšanos, ir plaši sastopami augļos, dārzeņos un daudzos citos augu valsts produktos. Tāpēc dzērienus, kas satur augu ekstraktus, tai skaitā ārstnieciskās augu tējas, nedrīkst lietot kopā ar Rasilamlo.

RAAS dubultā blokāde kombinācijā ar aliskirēnu, ARBiem, vai AKEIiem

Klīniskie dati liecina, ka RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKEI, ARB vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību, kā hipotensija, insults, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Piesardzība ir nepieciešama vienlaikus lietošanas gadījumā

- *Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu*

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos, un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

- *Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori*

Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

- *Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā*

Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kāliju preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību.

- *Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)*

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

- *Furosemīds un torasemīds*

Aliskirēna lietošana iekšķīgi kopā ar furosemīdu neietekmēja aliskirēna farmakokinētiskās īpašības, bet samazināja furosemīda iedarbību par 20-30% (aliskirēna ietekme uz furosemīdu lietojot intramuskulāri vai intravenozi nav pētīta). Pacientiem ar sirds mazspēju, pēc vairāku furosemīda (60 mg/dienā) devu lietošanas kopā ar aliskirēnu (300 mg/dienā), pirmo 4 stundu laikā nātrija ekskrecija urīnā un izdalītā urīna daudzums samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar furosemīda monoterapiju. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar furosemīdu un aliskirēnu 300 mg, vidējā ķermeņa masa (84,6 kg) bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma furosemīdu monoterapijā (83,4 kg). Mazākas izmaiņas furosemīda farmakokinētikajās īpašībās un efektivitātē tika novērotas lietojot aliskirēnu 150 mg/dienā.

Pieejamie klīniskie dati neliecina, ka pēc lietošanas kopā ar aliskirēnu tika izmantotas lielākas torasemīda devas. Zināms, ka torasemīda izdalīšanos caur nierēm mediē organiskie anjonu transportieri (OAT). Aliskirēns minimāli izdalās caur nierēm, un pēc iekšķīgas lietošanas urīnā konstatēti tikai 0,6% aliskirēna devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr, tā kā aliskirēns ir organisko anjonu transporta polipeptīda 1A2 (OATP1A2) substrāts (skatīt mijiedarbību ar organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitoriem), aliskirēns, iedarbojoties uz absorbcijas procesu, var samazināt torasemīda iedarbību plazmā.

Tādēļ pacientiem, kuri tiek ārstēti gan ar aliskirēnu, gan furosemīdu vai torasemīdu iekšķīgi, uzsākot un pielāgojot furosemīda, torasemīda vai aliskirēna terapiju, ieteicams kontrolēt furosemīda vai torasemīda iedarbību, lai izvairītos no ekstracelulārā šķidruma tilpuma izmaiņām un iespējamām situācijām ar šķidruma pārslodzes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Varfarīns*

Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

- *Mijiedarbība ar pārtikas produktiem*

Uzturs (ar zemu vai augstu tauku saturu) būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pieejamie klīniskie dati neliecina par dažāda veida uztura un/vai dzērienu aditīvu iedarbību, tomēr potenciāla aliskirēna biopieejamības samazināšanās aditīvas iedarbības dēļ nav pētīta un tāpēc nevar izslēgt šo risku. Jāizvairās no aliskirēna lietošanas kopā ar augļu sulu vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus, tai skaitā ārstnieciskajām augu tējām.

Mijiedarbība netika konstatēta

- Klīniskos farmakokinētikas pētījumos ar aliskirēnu tika iekļauti tādi medikamenti, kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts un hidrohlortiazīds. Mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar metformīnu (↓28%), amlodipīnu (↑29%) vai cimetidīnu (↑19%) izraisīja aliskirēna C_{max} vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, aliskirēna AUC un C_{max} līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama aliskirēna vai šo vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana.
- Aliskirēns var nedaudz samazināt digoksīna un verapamila biopieejamību.

- *Mijiedarbība ar CYP450*

Aliskirēns neinhībē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substanču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt citas references par P-gp 4.5. apakšpunktu).

- *P-gp substrāti vai vāji inhibitori*

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir aliskirēna biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt aliskirēna biopieejamību.

- *Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori*

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt mijiedarbību ar augļu sulu).

Informācija par amlodipīna mijiedarbību

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *CYP3A4 inhibitori*

Vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) lietošana var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpaušmē šīs farmakokinētikas izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.

- *CYP3A4 induktori*

Nav datu par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, divšķautņu asinszāles) līdztekus lietošana var pazemināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 induktoriem jālieto uzmanīgi.

- *Greipfrūtu sula*

Vienlaikus amlodipīna un greipfrūta un greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, rezultātā palielinot asinsspiediena pazeminošu efektu.

- *Dantrolēns (infūzijās)*

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

- Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība summējas ar citu lietoto antihipertensīvo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

- Pēc vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošanas kopā ar 80 mg simvastatīna, tā iedarbība palielinājās par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Ir ieteicams samazināt simvastatīna devu līdz 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto amlodipīnu.

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri ordinē Rasilamlo, jābrīdina sievietes reproduktīvajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šīs zāles grūtniecības laikā. Ņemot vērā, ka sievietēm, kuras plāno grūtniecību, nav ieteicams lietot Rasilamlo, pirms plānotās grūtniecības iestāšanās jāpāriet uz piemērotu alternatīvu antihipertensīvu terapiju.

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Citas vielas, kas darbojas tieši uz RAAS, izraisa nopietnas augļa kroplības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz RAAS, aliskirēnu nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Amlodipīna lietošanas drošība cilvēkam grūtniecības laikā nav noskaidrota. Pētījumi ar žurkām nepierāda reproduktīvo toksicitāti, izņemot dzemdību aizkavēšanos un dzemdību ilguma pagarināšanos, lietojot devas, kas 50 reizes pārsniedz cilvēkiem lietoto maksimālo ieteicamo devu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zāles grūtniecības laikā atļauts lietot vienīgi tādā gadījumā, ja nav pieejamas citas drošākas alternatīvas ārstēšanas metodes un, ja slimības radītais risks mātei ir lielāks nekā auglim.

Rasilamlo nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Rasilamlo lietošana ir kontrindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja grūtniecība iestājas terapijas laikā, Rasilamlo lietošana attiecīgi jāpārtrauc, cik vien ātri iespējams.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai aliskirēns un/vai amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Ņemot vērā nepietiekošo/ierobežoto informāciju par aliskirēna un amlodipīna izdalīšanos cilvēka vai dzīvnieku pienā, nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc nav ieteicams Rasilamlo lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Rasilamlo, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par fertilitāti, lietojot Rasilamlo.

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisku datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Fertilitāte žurkām netika ietekmēta, nepārsniedzot aliskirēna 250 mg/kg dienā devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka Rasilamlo terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

Amlodipīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem pēc amlodipīna lietošanas attīstās reibonis, galvassāpes, nogurums vai slikta dūša, tas var ietekmēt viņu reakcijas spējas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Turpmāk sniegtā informācija par Rasilamlo drošību ir iegūta klīniskajos pētījumos ar Rasilamlo un atsevišķo sastāvdaļu aliskirēna un amlodipīna zināmo drošības profilu. Drošuma informācija par Rasilamlo lietošanu 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota.

Rasilamlo biežākās nevēlamās blakusparādības hipotensija un perifēra tūska. Lietojot Rasilamlo, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Rasilamlo sastāvdaļu (aliskirēnu un amlodipīnu), un kuras kuras iekļautas tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību sarakstā.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts:

Blakusparādības sakārtotas pēc biežuma, minot biežākās vispirms un lietojot šādu shēmu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot Rasilamlo, vai vienu vai abas sastāvdaļas monoterapijā, aprakstītas zemāk tabulā. Nevēlamām blakusparādībām, kas novērotas vairāk nekā vienai fiksēto devu kombinācijas sastāvdaļai, lielākais sastopamības biežums norādīts zemāk tabulā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Leikopēnija ^{am} , trombocitopēnija ^{am}
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktiskas reakcijas ^a , paaugstinātas jutības reakcijas ^a
Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas ^{am}
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti	Hiperglikēmija ^{am}
Psihiskie traucējumi	
Retāk	Bezmiegs ^{am} , garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā trauksme) ^{am} , depresija ^{am}
Reti	Apjukums ^{am}

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Miegainība ^{am} , galvassāpes (it īpaši ārstēšanas sākumā) ^{am}
Retāk	Tīce ^{am} , garšas traucējumi ^{am} , ģībonis ^{am} , hipoestēzija ^{am} , parestēzija ^{am}
Ļoti reti	Hipertonija ^{am} , perifēra neiropātija ^{am}
Acu bojājumi	
Retāk	Redzes traucējumi (tai skaitā diplopija) ^{am}
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Džinkstēšana ausīs ^{am}
Nav zināmi	Vertigo ^a
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Reibonis ^{a,am} , sirdsklauves ^{a,am} , perifēra tūska ^{c,a,am*}
Ļoti reti	Miokarda infarkts ^{am} , aritmija (tostarp bradikardija, kambaru tahikardija un priekškambaru fibrilācija) ^{am}
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ādas apsārtums ^{am} , hipotensija ^{c,a,am}
Ļoti reti	Vaskulīts ^{am}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	
Retāk	Elpas trūkums ^{a,am} , rinīts ^{am} , klepus ^{a,am}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Caureja ^a , sāpes vēderā ^{am} , slikta dūša ^{a,am}
Retāk	Vemšana ^{a,am} , dispepsija ^{am} , ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums) ^{am} , sausums mutē ^{am}
Ļoti reti	Pankreatīts ^{am} , gastrīts ^{am} , smaganu hiperplāzija ^{am}
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hepatīts ^{a,am} , dzelte ^{a,am} , aknu enzīmu līmeņa palielināšanās (visbiežāk saistīta ar holestāzi) ^{am}
Nav zināmi	Aknu darbības traucējumi ^{a,**} , aknu mazspēja ^{a,***}
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms ^a , toksiska epidermāla nekrolīze (TEN) ^a , mutes dobuma gļotādas reakcijas ^a , izsitumi ^{a,am} , nieze ^{a,am} , nātrene ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , ādas krāsas izmaiņas ^{am} , hiperhidroze ^{am} , ekzantēma ^{am}
Reti	Angioedēma ^a , eritēma ^a
Ļoti reti	<i>Erythema multiforme</i> ^{am} , ekfoliatīvs dermatīts ^{am} , Stīvena-Džonsona sindroms ^{am} , Kvinkes tūska ^{am} , fotosensibilizācija ^{am}
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija ^{a,am} , potīšu tūska ^{am}
Retāk	Mialģija ^{am} , muskuļu spazmas ^{am} , sāpes mugurā ^{am}
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Akūta nieru mazspēja ^a , nieru darbības traucējumi ^a , urinēšanas traucējumi ^{am} , niktūrija ^{am} , palielināts urinēšanas biežums ^{am}
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Impotence ^{am} , ginekomastija ^{am}

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Nespēks ^{am}
Retāk	Sāpes krūtīs ^{am} , astēnija ^{am} , sāpes ^{am} , savārgums ^{am}
Izmeklējumi	
Bieži	Hiperkaliēmija ^a
Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ^a , svara palielināšanās ^{am} , svara samazināšanās ^{am}
Reti	Pazemināts hemoglobīna līmenis ^a , samazināts hematokrīts ^a , paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^a
Nav zināmi	Hiponatriēmija ^a

^c Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot Rasilamlo;

^a Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot aliskirēnu monoterapijā;

^{am} Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot amlodipīnu monoterapijā;

* Perifēra tūska ir zināma kā no devas atkarīga blakusparādība saistībā ar amlodipīna lietošanu, kā arī pēcreģistrācijas periodā par to ir saņemti ziņojumi saistībā ar aliskirēna terapiju. Klīniskajos pētījumos saistībā ar Rasilamlo lietošanu visbiežāk ir saņemti ziņojumi par perifēras tūskas gadījumiem, kas tika novēroti retāk nekā, salīdzinot ar tiem, kas radušies saistībā ar attiecīgo amlodipīna devu lietošanu, bet biežāk nekā aliskirēna devu lietošanas gadījumā;

** Atsevišķi aknu darbības traucējumu gadījumi ar klīniskiem simptomiem un laboratoriski apstiprināti izteiktāki aknu darbības traucējumu gadījumi;

*** Ieskaitot vienu „fulminantas aknu mazspējas” gadījumu, par ko ziņots pēc-reģistrācijas periodā, un kura gadījumā nevar izslēgt cēloņsakarību ar aliskirēna lietošanu.

Papildu informācija par atsevišķiem sastāvdaļām

Lietojo Rasilamlo, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Atsevišķu blakusparādību raksturojums:

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatētas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēmas gadījumi.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioedēma un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioedēmas vai simptomu (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles pietūkums), kas atgādina angioedēmu, gadījumiem. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc angioedēmu izraisīto citu zāļu, tostarp RAAS bloķētāju (AKEI vai ARB), lietošanas.

Pēcreģistrācijas pieredze liecina, ka pēc aliskirēna lietošanas kopā ar AKEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioedēmu (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūskai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsaazinās ar savu ārstu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izmeklējumi

Kontrolētos klīniskos pētījumos aliskirēna lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes no normas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem aliskirēnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%) Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda iedarbība novērojama arī lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piemēram, ACEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā.

Pediātriskā populācija

Pamatojoties uz pieejamajiem, ierobežotajiem drošuma datiem no farmakokinētiskā pētījuma, kurā 39 bērni ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem tika ārstēti ar aliskirēnu, sagaidāms, ka nevēlamo blakusparādību biežums, tips un smaguma pakāpe bērniem būs līdzīgi kā pieaugušajiem ar hipertensiju. Tāpat kā lietojot citus RAAS blokatorus, bērniem, kurus ārstē ar aliskirēnu, bieži sastopama nevēlama blakusparādība ir galvassāpes.

Amlodipīns

Atsevišķos gadījumos ziņots par ekstrapiramidālo sindromu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Nav iegūta pieredze par Rasilamlo pārdozēšanu. Iespējamākā Rasilamlo pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna un amlodipīna antihipertensīvā darbība.

Aliskirēna iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Pieejamie dati liecina, ka amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteikti un potenciāli ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz šokam un ietverot šoku ar letālu iznākumu, ko izraisījis amlodipīns.

Ārstēšana

Ja, lietojot Rasilamlo, rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Klīniski nozīmīgas amlodipīna pārdozēšanas izraisītas hipotensijas gadījumā nepieciešama aktīva kardiovaskulāras sistēmas uzturēšana, tostarp bieža sirdsdarbības un elpošanas funkcijas kontrole, ekstremitāšu pacelšana un uzmanības pievēršana cirkulējošā šķidruma tilpumam un urīna izdalei.

Asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanā var izmantot vazokonstriktorus, ja vien nav kontraindikāciju to lietošanai. Intravenozi ievadīts kalcija glukonāts var labvēlīgi ietekmēt kalcija kanālu blokādes izraisīto efektu novēršanu.

Dažos gadījumos var apsvērt iespēju veikt kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka aktivētās ogles lietošana veseliem brīvprātīgiem tūlīt vai divas stundas pēc amlodipīna 10 mg devas ieņemšanas nozīmīgi samazina amlodipīna uzsūkšanos.

Tā kā amlodipīns cieši saistās ar proteīniem, to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (<2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, renīna inhibitori, ATĶ kods: C09XA53.

Rasilamlo apvieno divus antihipertensīvos līdzekļus ar komplementāru mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešo renīnu inhibitoru grupai un amlodipīns pieder kalcija antagonistu grupai.

Rasilamlo

Kombinētās aliskirēna un amlodipīna terapijas lietošana izriet no šo divu zāļu iedarbības uz atšķirīgām, bet komplementārām sistēmām, kas regulē asinsspiedienu. Kalcija kanālu blokatori aizkavē kalcija pieplūdumu asinsvadu gludās muskulatūras šūnās, tādējādi novēršot gludās muskulatūras šūnu kontrakcijas un asinsvadu sašaurināšanos. Renīna inhibitori nomāc renīna enzimatisko aktivitāti un tādējādi bloķē angiotenzīna II, galvenās renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) efektoru molekulas, veidošanos. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos un nātrija un ūdens reabsorbciju. Amlodipīns tieši nomāc asinsvadu sašaurināšanos un samazina asinsvadu pretestību, bet aliskirēns, kontrolējot angiotenzīna II veidošanos, var nomākt asinsvadu sašaurināšanos, taču vēl papildus maina ūdens un nātrija līdzsvaru līmenī, kas nepieciešams normotensīviem stāvokļiem. Aliskirēna un amlodipīna kombinētā iedarbība uz šiem centrālā asins spiediena regulējošajiem faktoriem (asinsvadu sašaurināšanās un RAAS medītēta hipertensīva iedarbība) izraisa efektīvāku antihipertensīvo iedarbību nekā novērots monoterapijā.

Rasilamlo tika pētīts vairākos aktīvos un placebo kontrolētos pētījumos un ilglaicīgos pētījumos, iekļaujot kopumā 5 570 hipertensijas pacientus ar vieglu līdz smagu hipertensiju (diastoliskais asinsspiediens no 90 mm Hg līdz 109 mm Hg).

Hipertensīviem pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot komponentus monoterapijā, Rasilamlo lietošana vienu reizi dienā, nodrošināja no devas atkarīgu klīniski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā spiediena pazemināšanos.

Lietojojot pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot tikai aliskirēnu vai amlodipīnu, Rasilamlo pēc vienas terapijas nedēļas izraisīja lielāku asinsspiediena pazemināšanu nekā sastāvdaļu monoterapijas, un gandrīz maksimālais efekts tika sasniegts pēc četrām terapijas nedēļām.

Pētījumā, kurā randomizēja 820 pacientu, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz aliskirēna 300 mg terapiju, aliskirēna/amlodipīna 300 mg/10 mg devas kombinēšana radīja vidējā sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 18,0/13,1 mm Hg, kas bija statistiski nozīmīgi labāks rādītājs nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju sasniegtais. Turklāt 300 mg/5 mg devas kombinēšana uzrādīja statistiski nozīmīgi lielāku asinsspiediena pazemināšanu nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju sasniegtais pazeminājums. Pētījuma apakšgrupā ar 584 pacientiem, aliskirēna/amlodipīna 300/5 mg un 300/10 mg devu kombinācija izraisīja papildus sistoliskā/diastoliskā vidējā asinsspiediena pazemināšanos attiecīgi par 7,9/4,8 mm Hg un 11,7/7,7 mm Hg salīdzinot ar aliskirēna 300 mg devu (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā sistoliskais asinsspiediens (SAS) ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Pētījumā, kurā randomizēja 847 pacientu, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz amlodipīna 10 mg terapiju, aliskirēna/amlodipīna 150 mg/10 mg un 300 mg/10 mg kombinācija radīja vidējā sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par attiecīgi 11,0/9,0 mm Hg un 14,4/11,0 mm Hg, kas bija statistiski lielāks rādītājs nekā ar amlodipīna 10 mg monoterapiju sasniegtais. Pētījuma apakšgrupā ar 549 pacientiem, aliskirēna/amlodipīna 150/10 mg un 300/10 mg devu kombinācija izraisīja papildus sistoliskā/diastoliskā vidējā asinsspiediena pazemināšanos attiecīgi par 4,0/2,2 mm Hg un 7,6/4,7 mm Hg salīdzinot ar amlodipīna 10 mg devu (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā SAS ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Pētījumā 545 randomizēti pacienti, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz amlodipīna 5 mg devu, aliskirēna 150 mg/amlodipīna 5 mg kombinēšana radīja lielāku asinsspiediena pazemināšanos nekā pacientiem, kuri turpināja lietot amlodipīna 5 mg devu.

8 nedēļu nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu faktoriālā pētījumā, kurā kopumā randomizēja 1 688 pacientus ar vieglu līdz smagu hipertensiju, ārstēšana ar Rasilamlo devām no 150 mg/5 mg līdz 300 mg/10 mg izraisīja no devas atkarīgu statistiski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos (sistolisko/diastolisko) diapazonā attiecīgi no 20,6/14,0 mm Hg līdz 23,9/16,5 mm Hg, salīdzinot ar 15,4/10,2 mm Hg lietojot 300 mg aliskirēna, 21,0/13,8 mm Hg lietojot 10 mg amlodipīnu un placebo iegūtajiem rādītājiem 6,8/5,4 mm Hg pacientiem grupā ar vidējo asinsspiedienu 157,3/99,7 mm Hg terapijas sākumā. Šie rādītāji bija statistiski lielāki salīdzinot ar placebo un aliskirēnu visās devu grupās. Asinsspiediena samazinājums, lietojot šīs kombinētās devas, saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas periodu. Pētījuma apakšgrupā ar 1 069 pacientiem, Rasilamlo izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos diapazonā attiecīgi no 20,6/13,6 mm Hg līdz 24,2/17,3 mm Hg (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā SAS ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Rasilamlo drošība izvērtēta pētījumos, kuru ilgums bija līdz vienam gadam.

Rasilamlo ietekme uz mirstību, ko izraisa jebkāds iemesls, un kardiovaskulāro mirstību, kā arī uz kardiovaskulāro saslimstību un mērķorgānu bojājumiem pašlaik nav zināma.

Pabeigtos klīniskajos pētījumos Rasilamlo ir ordinēts vairāk nekā 2 800 pacientiem tostarp 372 pacientiem vienu gadu vai arī ilgāk. Ārstēšanai ar Rasilamlo, lietojot 300 mg/10 mg devas, kopējais blakusparādību skaits ir līdzīgs sastāvdaļu monoterapijai lietošanai. Netika konstatēta blakusparādību rašanās biežuma saistība ar dzimti, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību. Netika konstatētas blakusparādības, kuras būtu īpaši saistītas ar Rasilamlo lietošanu papildu tām, kas tiek saistītas ar atsevišķu sastāvdaļu monoterapijām. Dubultmaskētā nejaušinātā placebo kontrolētā pētījumā 1 688 pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu hipertensiju, klīnisku blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 1,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar Rasilamlo, salīdzinājumā ar 1,5% pacientu, kuri saņēma placebo.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepeptīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citas zāles, kas inhibē RAAS (AKEI un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citām antihipertensīvām zālēm. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma

Hipertensija

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg aliskirēna devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiediena mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Aliskirēns ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Aliskirēna monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiediena mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū AKEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlorotiazīdu - HCTZ), aliskirēns 300 mg mazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 17,0/12,3 mm Hg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mm Hg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par aliskirēna lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlorotiazīdu un beta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlorotiazīdu, aliskirēnam bija papildu asinsspiediena pazeminoša iedarbība.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu - 12. nedēļā ar hidrohlorotiazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mmHg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mmHg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki (≥ 65 gadiem) un ļoti veci pacienti (30% ≥ 75 gadiem) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiediena pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem nenovēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacientiem ar nekomplētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar aliskirēnu, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,1%). Hipotensija bija retāk ($< 1\%$) arī pēc kombinētas terapijas ar citām antihipertensīvām zālēm. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsītienu efektu.

36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna lietošana papildus standarta terapijai, salīdzinot ar placebo, nesniedza ieguvumu attiecībā uz sirds kambara remodelēšanas novērtējumu, nosakot sirds kreisā kambara sistolisko beigu tilpumu.

Kombinētie kardiovaskulāra cēloņa izraisītas mirstības, hospitalizācijas sakarā ar sirds mazspēju, miokarda infarkta recidīva, insulta un pēkšņas nāves gadījumu skaita rādītāji aliskirēna un placebo grupā bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, salīdzinot ar placebo grupu, ievērojami biežāk attīstījās hiperkaliēmija, hipotensija un nieru darbības traucējumi.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejaušinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika pietiekami kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana.

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Pētījuma galīgie rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,097 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 0,987, 1,218, 2-pusējs p=0,0787). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību biežums (38,2% pret 30,3%). It īpaši bija palielināts nieru darbības traucējumu (14,5% pret 12,4%), hiperkaliēmijas (39,1% pret 29,0%), ar hipotensiju saistītu gadījumu (19,9% pret 16,3%) un izvērtēto insulta gadījumu (3,4% pret 2,7%) galauzstādījumu biežums. Insultu skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 1 639 pacienti ar samazinātu izviedes frakciju, hospitalizēti dēļ akūtas sirds mazspējas (NYHA III–IV klase) epizodes un kuri sākumstāvoklī bija hemodinamiski stabili, tika vērtēta aliskirēna 150 mg deva (kas, ja panesamība bija laba, tika palielināta līdz 300 mg) kombinācijā ar parasto terapiju. Primārais mērķa kritērijs bija kardiovaskulāra nāve vai atkārtota hospitalizācija ar sirds mazspēju 6 mēnešu laikā; sekundārie mērķa kritēriji tika izvērtēti 12 mēnešu laikā.

Pētījumā, lietojot aliskirēnu papildus standarta terapijai akūtas sirds mazspējas ārstēšanai un paaugstināta kardiovaskulāru notikumu riska gadījumā pacientiem ar cukura diabētu, ieguvums netika pierādīts. Pētījuma rezultāti neuzrāda nozīmīgu aliskirēna iedarbību ar riska attiecību 0,92 (95% ticamības intervāls: 0,76-1,12; p=0,41, aliskirēns pret placebo). 12 mēnešu laikā, atkarībā no cukura diabēta pakāpes, kopējās mirstības rādītājos ziņots par atšķirībām ārstēšanas ar aliskirēnu iedarbībā. Ārstēšanas apakšgrupā pacientiem ar cukura diabētu riska attiecība bija 1,64 par labu placebo (95% ticamības intervāls: 1,15-2,33), savukārt ārstēšanas apakšgrupā pacientiem bez cukura diabēta riska attiecība bija 0,69 par labu aliskirēnam (95% ticamības intervāls: 0,50-0,94); mijiedarbības p-vērtība = 0,0003. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, novēroja hiperkaliēmijas (20,9% pret 17,5%), nieru darbības traucējumu / nieru mazspējas (16,6% pret 12,1%) un hipotensijas (17,1% pret 12,6%) gadījumu biežuma pieaugumu, un tas bija lielāks pacientiem ar cukura diabētu.

Pašlaik nav zināms par aliskirēna ietekmi uz mirstību un kardiovaskulāru saslimstību.

Pašlaik nav pieejami dati par aliskirēna ilgtermiņa efektivitāti pacientiem ar sirds mazspēju.

Sirds elektrofizioloģija

Nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

Amlodipīns

Rasilamlo sastāvā esošais amlodipīns nomāc kalcija jonu transmembrāno iekļūšanu sirds un asinsvadu gludajos muskuļos. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša relaksējoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, izraisot perifērās asinsvadu pretestības un asinsspiediena mazināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan ar dihidropiridīna, gan ne-dihidropiridīna saistīšanās vietām.

Sirds muskuļa un asinsvadu gludās muskulatūras saraušanās process ir atkarīgs no ekstracelulāro kalcija jonu pārvietošanās šajās šūnās caur specifiskiem jonu kanāliem.

Pēc terapeitisku devu lietošanas pacientiem ar hipertensiju amlodipīns izraisa vazodilatāciju, kā rezultātā samazinās asinsspiediens guļus un stāvus stāvoklī. Lietojot ilgstoši, šo asinsspiediena samazināšanos nepavada nozīmīgas sirds darbības ātruma vai katecholamīnu līmeņa plazmā pārmaiņas.

Koncentrācija plazmā korelē ar ietekmi gan jauniem, gan gados veciem pacientiem.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību terapeitiskas amlodipīna devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārās filtrācijas ātruma un efektīvas plazmas plūsmas nierēs palielināšanos, nemainot filtrācijas frakciju vai proteīnūriju.

Tāpat kā lietojot citus kalcija kanālu blokatorus, veicot sirds funkcijas hemodinamiskos mērījumus miera stāvoklī un slodzes laikā (vai slodzes testa laikā) pacientiem ar normālu kambaru funkciju, kuri ārstēti ar amlodipīnu, kopumā konstatēja nelielu sirds indeksa palielināšanos bez nozīmīgas ietekmes uz dp/dt vai kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu vai tilpumu. Lietojot terapeitiskās devās veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem, hemodinamikas pētījumos amlodipīns neizraisīja negatīvu inotropisku ietekmi, pat lietojot vienlaikus ar beta blokatoriem cilvēkiem.

Amlodipīns nemaina sinuatriālā mezgla funkciju un atrioventrikulāro pārvadi veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem. Klīniskos pētījumos, kuros amlodipīnu lietoja kombinācijā ar beta blokatoriem pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz elektrokardiogrāfiskiem raksturlielumiem.

Amlodipīns ir sasniedzis pozitīvu klīnisku iedarbību pacientiem ar hroniski stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski pierādītu koronāro sirds slimību.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu blakusparādību rašanās risku un mirstību.

Lietošana pacientiem ar hipertensiju

Randomizēts dubultmaskēts saslimstības un mirstības pētījums ar nosaukumu „*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) (Antihipertensīva un lipīdu līmeni pazeminoša terapija sirdslēkmes novēršanai) tika veikts jaunāko terapiju salīdzināšanai: amlodipīna 2,5-10 mg dienā (kalcija kanālu blokators) vai lizinopriils 10-40 mg dienā (AKE inhibitors) kā pirmās rindas līdzekļi no tiazīdu grupas diurētiskām, hlortalidons 12,5-25 mg/dienā no vieglas līdz smagai hipertensijai.

Kopumā tika randomizēti 33 357 hipertensijas pacienti vecāki par 55 gadiem, kuri tika novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens papildu koronārās sirds slimības riska faktors, tostarp: bijis miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā) vai dokumentēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns <35 mg/dl vai <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammas vai ehokardiogrāfijas diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), pašreizēja smēķēšana (21,9%).

Primārais vērtētais raksturlielums bija letāla koronāra sirds slimība vai neletāls miokarda infarkts. Primārais vērtētais raksturlielums amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās: riska attiecība (RA) 0,98 95% TI (0,90-1,07) $p=0,65$. Sekundāri vērtēto raksturlielumu vidū sirds mazspējas rašanās biežums (sastāvdaļas kombinētais kardiovaskulārais vērtētais raksturlielums) bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, nekā salīdzinot ar hlortalidona grupu (10,2% salīdzinājumā ar 7,7%, RA 1,38, 95% TI [1,25-1,52] $p<0,001$). Tomēr jebkāda iemesla mirstības rādītāji amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās RA 0,96 95% TI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Rasilamlo visās pediatrikās populācijās apakšgrupās ar esenciālu hipertensiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ar aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Līdzsvara stāvoklī uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 76% un AUC_{0-tau} par 67% pacientiem ar hipertensiju. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākuma devas lietošanas.

Transportvielas

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašo izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/st.

Linearitāte

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšanās. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās lietošanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabīlā stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskajā pētījumā, kurā 39 pediatrijas pacienti vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar hipertensiju tika ārstēti ar aliskirēnu, saņemot aliskirēna dienas devu 2 mg/kg vai 6 mg/kg granulu veidā (3,125 mg/tabletē), farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Pētījuma dati liecina, ka vecums, ķermeņa masa vai dzimums būtiski neietekmē aliskirēna sistēmisko iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rezultāti no cilvēku audu MDR1 pētījuma *in vitro* liecināja par vecuma un audu atkarīgu sakarību starp MDR1 (P-gp) transportsistēmas briedumu. Tika novērots augsts interindividuāls mRNS ekspresijas līmenis (līdz 600-kārtīgam). Aknu MDR1 mRNS izpausmes bija statistiski nozīmīgi zemākas paraugos no embrijiem, jaundzimušajiem un zīdaiņiem līdz 23 mēnešu vecumam.

Nav nosakāms vecums, kad nobriest transportsistēma. Ir iespējama aliskirēna pārmērīga ietekme bērniem ar nenobriedušu MDR1 (P-gp) transportsistēmu (skatīt augstāk „Transportvielas” un 4.2., 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Amlodipīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas amlodipīna monoterapijas terapeitisku devu lietošanas amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundu laikā. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80%. Amlodipīna biopieejamību uztura lietošana neietekmē.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos ar amlodipīnu pierādīts, ka aptuveni 97,5% cirkulējošo zāļu hipertensijas slimniekiem ir saistītas ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Aknās amlodipīns tiek plaši metabolizēts (aptuveni 90%) par neaktīviem metabolītiem, 10% pamatsastāvdaļu un 60% metabolītu izvadot ar urīnu.

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30-50 stundas. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc zāļu nepārtrauktas lietošanas 7-8 dienas.

Linearitāte

Amlodipīnam terapeitiskas devas 5 mg un 10 mg robežās piemīt lineāra farmakokinētika.

Aliskirēns/amlodipīns

Pēc iekšķīgas Rasilamlo lietošanas aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 stundu laikā, bet amlodipīna - 8 stundu laikā. Rasilamlo uzsūkšanās ātrums un apmērs ir līdzīgs aliskirēna un amlodipīna rādītājiem, ja tos lieto atsevišķu monoterapiju veidā. Rasilamlo nav pētīts bioekvivalences pētījumā, lietojot kopā ar vieglu maltīti.

Rezultāti uztura iedarbības pētījumos, lietojot 300 mg/10 mg fiksētas kombinācijas tabletes kopā ar augsta tauku satura uzturu, pierādīja, ka uzturs samazināja fiksētās kombinācijas aliskirēna tabletes uzsūkšanās ātrumu, uzrādot līdzīgu iedarbības rādītāju kā aliskirēna monoterapijā. Atbilstoši monoterapijas nostādnei uzturs neietekmē amlodipīna farmakokinētiskās īpašības, lietojot to fiksētas kombinācijas tabletes formā.

Pacientu raksturojums

Aliskirēns

Aliskirēns ir efektīva, reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Dzimums, ķermeņa masa un tautība būtiski klīniski neietekmē aliskirēna farmakokinētiskās īpašības.

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{\max} personām ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Aliskirēnu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{\max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizes; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika netika nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Amlodipīns

Laiks līdz maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanai plazmā jauniem un gados veciem pacientiem ir līdzīgs. Gados veciem pacientiem amlodipīna klīrensams ir tendence mazināties, izraisot AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Kā jau bija sagaidāms šajā pētījuma pacientu vecuma grupā, pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju novēroja AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tika veikts pacientu grupu farmakokinētisko īpašību pētījums, kurā piedalījās 74 pacienti ar hipertensiju vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacienti vecumā no 13 līdz 17 gadiem), un kuri saņēma amlodipīnu devu robežās no 1,25 mg līdz 20 mg vienu vai divas reizes nedēļā. Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tipiskais perorālais klīrenss (KL/F) bija attiecīgi 22,5 un 27,4 l/st. vīriešiem un 16,4 un 21,3 l/st. sievietēm. Starp indivīdiem bija novērojamas lielas atšķirības zāļu iedarbībā. Saņemtie dati par bērniem jaunākiem par 6 gadiem ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku nozīmīgi neietekmē.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60%. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Aliskirēns

Kancerogenitāte tika izvērtēta 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm. Kancerogenitāte netika konstatēta. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1 500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Lai gan aliskirēnam ir zināma kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem noteiktās drošības robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārnījumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos. Šīs pārbaudes ietvēra *in vitro* raudzes baktēriju un zīdītāju šūnās un *in vivo* novērtējumus žurkām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatalā un postnatalā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1-4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

Juvenilo dzīvnieku pētījumi

Atkārtotu devu toksicitātes pētījums tika veikts juvenīlām žurkām 8 dienas pēc dzimšanas, kuras 4 nedēļas saņēma aliskirēna devas 30, 100 vai 300 mg/kg/dienā. Augsta akūta mirstība (stundu laikā) un smaga mirstība tika novērota lietojot 100 un 300 mg/kg/dienā (2,3 un 6,8 reizes lielāka deva kā maksimālā ieteicamā deva cilvēkiem (MIDC), pamatojoties uz mg/m² pieaugušam pacientam ar ķermeņa masu 60 kg). Nav noteikts nāves iemesls un tā iestājas bez pazīmēm vai prodromāliem simptomiem. 100 mg/kg/dienā letālās devas un 30 mg/kg/dienā devas, kas neizraisa novērojamas nevēlamas blakusparādības (NOAEL-no observed adverse effect level), attiecība ir neparedzēti zema.

Cits atkārtotu devu toksicitātes pētījums tika veikts ar juvenīlām žurkām 14 dienas pēc dzemdībām, kuras 8 nedēļas saņēma aliskirēna devas 30, 100 un 300 mg/kg/dienā. Novēlota mirstība bez noteikta nāves iemesla tika novērota lietojot 300 mg/kg/dienā devu (8,5 reizes lielāka kā MIDC, pamatojoties uz mg/m² pieaugušam pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

Izdzīvojušām žurkām nenovēroja uzvedības vai reproduktīvās funkcijas traucējumus.

Lietojo 100 mg/kg/dienā devu aliskirēna līmenis plazmā (AUC) 8 dienas vecām žurkām bija gandrīz 4 reizes augstāks kā 14 dienas vecām žurkām. Aliskirēna līmenis plazmā 14 dienas vecām žurkām bija 85 līdz 387 reizes augstāks kā 64 dienas vecām pieaugušām žurkām.

Vienas devas pētījums tika veikts juvenīlām žurkām 14, 21, 24, 28, 31 vai 36 dienas pēc dzemdībām. Netika novērota mirstība vai nozīmīga toksicitāte. Līmenis plazmā 14 dienas vecām žurkām bija aptuveni 100 reizes augstāks un 21 dienu vecām žurkām 3 reizes augstāks kā pieaugušām žurkām.

Tika veikti mehānisma pētījumi, lai noskaidrotu saistību starp vecumu, aliskirēna iedarbības līmeni un MDR1 un OATP2 brieduma izpausmes žurkām. Rezultāti rādīja, ka aliskirēna iedarbības izraisītās attīstības izmaiņas korelēja ar transportsistēmas brieduma ontogēnēzi tukšajā zarnā, aknās, nierēs un smadzenēs.

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta žurkām vecumā no 8 līdz 28 dienām pēc 3 mg/kg aliskirēna devas intravenozas ievadīšanas. Aliskirēna klīrenss palielinājās saistībā ar vecumu. 8 vai 14 dienu vecām žurkām klīrenss bija līdzīgs, bet šajos vecumos klīrenss bija tikai apmēram 23% no klīrensa, kāds novērots 21 dienu vecām žurkām, un 16% no klīrensa, kāds novērots 28 dienas vecām žurkām.

Šie pētījumi parāda, ka nenobriedusi MDR1 izraisa pārmērīgu aliskirēna iedarbību (>400 reizes augstāka 8 dienas vecām žurkām salīdzinot ar pieaugušām žurkām) un augstu akūto toksicitāti. Tas liecina, ka pediatriem pacientiem ar nenobriedušu MDR1 ir iespējama pārmērīga aliskirēna iedarbība (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Amlodipīns

Amlodipīna drošības dati ir precīzi noteikta klīniskā un neklīniskā ceļā.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību datumu, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozooīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

Kancerogēnēze, mutagēnēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, kancerogenitāte šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika atklāta ar zāļu iedarbību saistīta ietekme gēnu vai hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

Rasilamlo

Preklīniskie dati par drošību ir pierādījuši, ka aliskirēna un amlodipīna kombinācijai ir laba panesamība žurkām. Divu un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos ar žurkām iegūtie rezultāti atbilst tiem, kas iegūti pētījumos ar aliskirēnu un amlodipīnu, lietojot abas aktīvās vielas atsevišķi. Netika konstatēta jauna toksicitāte vai ar kādu no sastāvdaļām saistītu nopietnas toksicitātes gadījumu skaita palielināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Paligvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Povidons
Magnija stearāts
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

PVH/PHTFE – Alu blisteri:
18 mēneši

PA/Alu/PVH – Alu blisteri:
18 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56, 98 tabletēm;
vairāku kastīšu iepakojums satur 280 tabletes (20 iepakojumi pa 14 tabletēm).

PVH/Polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:
vienā iepakojumā pa 30, 90 tabletēm;
vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 56x1 tableti;
vairāku kastīšu vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tablete).

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56 tabletēm;
vairāku kastīšu iepakojums satur 98 tabletes (2 iepakojumi pa 49 tabletēm) un 280 tabletes (20 iepakojumi pa 14 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi vai tablešu stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/029-042

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 14. aprīlis 2011.

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (*aliskirenum*) (hemifumarāta veidā) un 10 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Brūni dzeltena, izliektas formas ovāla tablete ar slīpām malām ar marķējumu „T12” vienā pusē un „NVR” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rasilamlo ir indicēts esenciālas hipertensijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediena pienācīga kontrole nav sasniegta, lietojot tikai aliskirēnu vai amlodipīnu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Rasilamlo deva ir viena 100 mg tablete vienu reizi dienā.

Antihipertensīvā iedarbība izpaužas 1 nedēļas laikā un maksimālu iedarbību novēro pēc 4 nedēļām. Ja asinsspiedienu neizdodas kontrolēt pēc 4 līdz 6 nedēļu terapijas, devu var titrēt līdz maksimālajai devai, lietojot 300 mg aliskirēna/10 mg amlodipīna. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Rasilamlo var lietot reizē ar citām antihipertensīvas iedarbības zālēm, izņemot kombinācijā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Deva pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta ar aliskirēna vai amlodipīna monoterapiju

Rasilamlo 300 mg/10 mg devu var ordinēt pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot tikai aliskirēnu 300 mg vai amlodipīnu 10 mg vai Rasilamlo 150 mg/5 mg, vai Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Pacienti, kuriem tiek novērotas no devas atkarīgas ar vienu no monoterapijas sastāvdaļām saistītas blakusparādības, lai sasniegtu līdzvērtīgu asinsspiediena pazemināšanu, var pāriet uz mazāku šīs sastāvdaļas Rasilamlo devu.

Pirms pārejas uz fiksētu kombināciju ieteicama individuālas devas titrēšana ar katru no sastāvdaļām. Ja tas ir klīniski pieņemami un atbilst iepriekš minētajām devām, var apsvērt iespēju nepastarpināti pāriet no monoterapijas uz fiksētas kombinācijas izmantošanu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (GFĀ attiecīgi 89-60 ml/min/1,73 m² un 59-30 ml/min/1,73 m², skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Rasilamlo nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²).

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna dozēšana nav noteikta. Amlodipīna farmakokinētiskās īpašības nav pētītas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem; tāpēc Rasilamlo ordinēšana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāveic piesardzīgi.

Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Dati par Rasilamlo lietošanu, it īpaši 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem, ir ierobežoti. Tāpēc, ordinējot Rasilamlo šiem pacientiem, jāievēro īpaša piesardzība. Gados vecākiem pacientiem ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Pediātriskā populācija

Rasilamlo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Rasilamlo ir kontraindicēts bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam, un to nav ieteicams lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam drošuma apsvēruma dēļ, sakarā ar iespējamu aliskirēna pārmērīgu ietekmi (skatīt 4.3., 4.4., 5.2. un 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot nelielu ūdeni. Rasilamlo ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jāizvairās no zāļu lietošanas kopā ar augļu sulu un/vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstnieciskās augu tējas) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontraindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem dihidropiridīna atvasinājumiem.
- Angioedēma pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-gp (glikoproteīna) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontraindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacienti ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) Rasilamlo lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontraindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).
- Smaga hipotensija.
- Šoks (tai skaitā kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.
- Bērni no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Smagas un nepārejošas caurejas gadījumā terapija ar Rasilamlo terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Līdzīgi kā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Amlodipīna drošība un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav pierādīta.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un pavājinātu nieru funkciju (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt 5.1. apakšpunktu). RAAS dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar ACEI vai ARB, nav ieteicama. Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

Sirds mazspēja

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Dati par kardiovaskulāro mirstību un saslimstību pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu, nav pieejami (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tiek ārstēti ar furosemīdu vai torasemīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Simptomātiskas hipotensijas risks

Pēc Rasilamlo terapijas uzsākšanas simptomātiska hipotensija var rasties sekojošos gadījumos:

- pacientiem ar izteiktu asinsvadu tilpuma samazināšanos vai pacientiem ar sāls deficītu (piemēram, kuri saņem lielas diurētisku devas) vai,
- lietojot aliskirēnu kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS.

Pirms Rasilamlo lietošanas tilpuma samazināšanās vai sāls deficīts jākorrigē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā. Īstermiņa kontrolētos pētījumos pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kuri tika ārstēti ar Rasilamlo, hipotensijas sastopamības biežums bija neliels (0,2%).

Nieru darbības traucējumi

Klīniskos pētījumos aliskirēns nav pētīts hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ar dialīzi, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju anamnēzē. Rasilamlo nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, piesardzība jāievēro, lietojot Rasilamlo pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga vai ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds funkciju traucējumi, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru funkciju traucējumi. Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas. Rasilamlo ordinēšana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāveic piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro attiecībā uz pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Nieru artērijas stenoze

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Rasilamlo lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma

Pēcreģistrācijas periodā ārstēšanas laikā ar aliskirēnu tika novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, saņemti ziņojumi par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioedēmu izraisīto zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā, pēc aliskirēna lietošanas kopā ar ACEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar hipersensitivitātespredispozīciju jāievēro īpaša piesardzība.

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioedēmu anamnēzē var būt palielināts angioedēmas attīstības risks (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioedēmu anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un it sevišķi terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja attīstās anafilaktiskas reakcijas vai angioedēma, Rasilamlo lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Pacienti jāinformē ziņot ārstam par jebkurām pazīmēm, kas varētu liecināt par alerģisku reakciju, it īpaši apgrūtinātu elpošanu vai apgrūtinātu rīšanu, sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu vai mēles tūska. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai uzturētu brīvus, elpošanas ceļus.

Pediātriskā populācija

Aliskirēns ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, un ir iespējama aliskirēna pārmērīga ietekme bērniem ar nenobriedušu P-gp zāļu transportsistēmu. Nav nosakāms vecums, kad nobriest transportsistēma (skatīt 5.2. un 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Rasilamo ir kontrindicēts bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam, un to nevajadzētu lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam.

Ir pieejami ierobežoti drošuma dati no farmakokinētikas pētījuma par aliskirēna terapiju 39 bērniem ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 18 gadiem (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Rasilamlo mijiedarbību

Nav veikti pētījumi par Rasilamlo mijiedarbību ar citām zālēm. Tādēļ šajā apakšpunktā ir sniegta informācija par atsevišķu aktīvo vielu zināmo mijiedarbību ar citām zālēm.

Vienlaicīga aliskirēna un amlodipīna lietošana veselīgiem brīvprātīgajiem neizraisīja nozīmīgas izmaiņas līdzsvara stāvokļa farmakokinētiskajā iedarbībā (AUC) un maksimālajā koncentrācijā (C_{max}) nevienai no sastāvdaļām.

Informācija par aliskirēna mijiedarbību

Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu)

- *Spēcīgi P-gp inhibitori*

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna 75 mg C_{max} aptuveni 2,5 reizes un AUC aptuveni 5 reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu)

- *Augļu sula un dzērieni, kas satur augu ekstraktus*

Augļu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Apelsīnu vai ābolu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par attiecīgi 62% vai 63%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar augļu sulas sastāvdaļu izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ augļu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasilamlo. Dzērienu, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstniecisko augu tēju), ietekme uz aliskirēna uzsūkšanos nav pētīta. Tomēr savienojumi, kas potenciāli inhibē organisko anjonu transporta polipeptīdu medītēto aliskirēna uzsūkšanos, ir plaši sastopami augļos, dārzeņos un daudzos citos augu valsts produktos. Tāpēc dzērienus, kas satur augu ekstraktus, tai skaitā ārstnieciskās augu tējas, nedrīkst lietot kopā ar Rasilamlo.

RAAS dubultā blokāde kombinācijā ar aliskirēnu, ARBiem, vai AKEIem

Klīniskie dati liecina, ka RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKEI, ARB vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību, kā hipotensija, insults, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Piesardzība ir nepieciešama vienlaikus lietošanas gadījumā

- *Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu*

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos, un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

- *Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori*

Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

- *Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā*

Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kāliju preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību.

- *Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)*

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

- *Furosemīds un torasemīds*

Aliskirēna lietošana iekšķīgi kopā ar furosemīdu neietekmēja aliskirēna farmakokinētiskās īpašības, bet samazināja furosemīda iedarbību par 20-30% (aliskirēna ietekme uz furosemīdu lietojot intramuskulāri vai intravenozi nav pētīta). Pacientiem ar sirds mazspēju, pēc vairāku furosemīda (60 mg/dienā) devu lietošanas kopā ar aliskirēnu (300 mg/dienā), pirmo 4 stundu laikā nātrija ekskrecija urīnā un izdalītā urīna daudzums samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar furosemīda monoterapiju. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar furosemīdu un aliskirēnu 300 mg, vidējā ķermeņa masa (84,6 kg) bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma furosemīdu monoterapijā (83,4 kg). Mazākas izmaiņas furosemīda farmakokinētikajās īpašībās un efektivitātē tika novērotas lietojot aliskirēnu 150 mg/dienā.

Pieejamie klīniskie dati neliecina, ka pēc lietošanas kopā ar aliskirēnu tika izmantotas lielākas torasemīda devas. Zināms, ka torasemīda izdalīšanos caur nierēm mediē organiskie anjonu transportieri (OAT). Aliskirēns minimāli izdalās caur nierēm, un pēc iekšķīgas lietošanas urīnā konstatēti tikai 0,6% aliskirēna devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr, tā kā aliskirēns ir organisko anjonu transporta polipeptīda 1A2 (OATP1A2) substrāts (skatīt mijiedarbību ar organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitoriem), aliskirēns, iedarbojoties uz absorbcijas procesu, var samazināt torasemīda iedarbību plazmā.

Tādēļ pacientiem, kuri tiek ārstēti gan ar aliskirēnu, gan furosemīdu vai torasemīdu iekšķīgi, uzsākot un pielāgojot furosemīda, torasemīda vai aliskirēna terapiju, ieteicams kontrolēt furosemīda vai torasemīda iedarbību, lai izvairītos no ekstracelulārā šķidruma tilpuma izmaiņām un iespējamām situācijām ar šķidruma pārslodzes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Varfarīns*

Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

- *Mijiedarbība ar pārtikas produktiem*

Uzturs (ar zemu vai augstu tauku saturu) būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pieejamie klīniskie dati neliecina par dažāda veida uztura un/vai dzērienu aditīvu iedarbību, tomēr potenciāla aliskirēna biopieejamības samazināšanās aditīvas iedarbības dēļ nav pētīta un tāpēc nevar izslēgt šo risku. Jāizvairās no aliskirēna lietošanas kopā ar augļu sulu vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus, tai skaitā ārstnieciskajām augu tējām.

Mijiedarbība netika konstatēta

- Klīniskos farmakokinētikas pētījumos ar aliskirēnu tika iekļauti tādi medikamenti, kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts un hidrohlortiazīds. Mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar metformīnu (↓28%), amlodipīnu (↑29%) vai cimetidīnu (↑19%) izraisīja aliskirēna C_{max} vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, aliskirēna AUC un C_{max} līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama aliskirēna vai šo vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana.
- Aliskirēns var nedaudz samazināt digoksīna un verapamila biopieejamību.

- *Mijiedarbība ar CYP450*

Aliskirēns neinhībē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substanču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt citas references par P-gp 4.5. apakšpunktu).

- *P-gp substrāti vai vāji inhibitori*

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir aliskirēna biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt aliskirēna biopieejamību.

- *Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori*

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt mijiedarbību ar augļu sulu).

Informācija par amlodipīna mijiedarbību

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *CYP3A4 inhibitori*

Vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) lietošana var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpaušmē šīs farmakokinētikas izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.

- *CYP3A4 induktori*

Nav datu par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, divšķautņu asinszāles) līdztekus lietošana var pazemināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 induktoriem jālieto uzmanīgi.

- *Greipfrūtu sula*

Vienlaikus amlodipīna un greipfrūta un greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, rezultātā palielinot asinsspiediena pazeminošu efektu.

- *Dantrolēns (infūzijās)*

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

- Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība summējas ar citu lietoto antihipertensīvo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

- Pēc vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošanas kopā ar 80 mg simvastatīna, tā iedarbība palielinājās par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Ir ieteicams samazināt simvastatīna devu līdz 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto amlodipīnu.

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri ordinē Rasilamlo, jābrīdina sievietes reproduktīvajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šīs zāles grūtniecības laikā. Ņemot vērā, ka sievietēm, kuras plāno grūtniecību, nav ieteicams lietot Rasilamlo, pirms plānotās grūtniecības iestāšanās jāpāriet uz piemērotu alternatīvu antihipertensīvu terapiju.

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Citas vielas, kas darbojas tieši uz RAAS, izraisa nopietnas augļa kroplības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz RAAS, aliskirēnu nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Amlodipīna lietošanas drošība cilvēkam grūtniecības laikā nav noskaidrota. Pētījumi ar žurkām nepierāda reproduktīvo toksicitāti, izņemot dzemdību aizkavēšanos un dzemdību ilguma pagarināšanos, lietojot devas, kas 50 reizes pārsniedz cilvēkiem lietoto maksimālo ieteicamo devu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zāles grūtniecības laikā atļauts lietot vienīgi tādā gadījumā, ja nav pieejamas citas drošākas alternatīvas ārstēšanas metodes un, ja slimības radītais risks mātei ir lielāks nekā auglim.

Rasilamlo nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Rasilamlo lietošana ir kontrindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja grūtniecība iestājas terapijas laikā, Rasilamlo lietošana attiecīgi jāpārtrauc, cik vien ātri iespējams.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai aliskirēns un/vai amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Ņemot vērā nepietiekošo/ierobežoto informāciju par aliskirēna un amlodipīna izdalīšanos cilvēka vai dzīvnieku pienā, nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc nav ieteicams Rasilamlo lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Rasilamlo, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par fertilitāti, lietojot Rasilamlo.

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisku datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Fertilitāte žurkām netika ietekmēta, nepārsniedzot aliskirēna 250 mg/kg dienā devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka Rasilamlo terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

Amlodipīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem pēc amlodipīna lietošanas attīstās reibonis, galvassāpes, nogurums vai slikta dūša, tas var ietekmēt viņu reakcijas spējas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Turpmāk sniegtā informācija par Rasilamlo drošību ir iegūta klīniskajos pētījumos ar Rasilamlo un atsevišķo sastāvdaļu aliskirēna un amlodipīna zināmo drošības profilu. Drošuma informācija par Rasilamlo lietošanu 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota.

Rasilamlo biežākās nevēlamās blakusparādības hipotensija un perifēra tūska. Lietojot Rasilamlo, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Rasilamlo sastāvdaļu (aliskirēnu un amlodipīnu), un kuras kuras iekļautas tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību sarakstā.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts:

Blakusparādības sakārtotas pēc biežuma, minot biežākās vispirms un lietojot šādu shēmu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot Rasilamlo, vai vienu vai abas sastāvdaļas monoterapijā, aprakstītas zemāk tabulā. Nevēlamām blakusparādībām, kas novērotas vairāk nekā vienai fiksēto devu kombinācijas sastāvdaļai, lielākais sastopamības biežums norādīts zemāk tabulā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Leikopēnija ^{am} , trombocitopēnija ^{am}
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktiskas reakcijas ^a , paaugstinātas jutības reakcijas ^a
Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas ^{am}
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti	Hiperglikēmija ^{am}
Psihiskie traucējumi	
Retāk	Bezmiegs ^{am} , garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā trauksme) ^{am} , depresija ^{am}
Reti	Apjukums ^{am}

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Miegainība ^{am} , galvassāpes (it īpaši ārstēšanas sākumā) ^{am}
Retāk	Tīce ^{am} , garšas traucējumi ^{am} , ģībonis ^{am} , hipoestēzija ^{am} , parestēzija ^{am}
Ļoti reti	Hipertonija ^{am} , perifēra neiropātija ^{am}
Acu bojājumi	
Retāk	Redzes traucējumi (tai skaitā diplopija) ^{am}
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Džinkstēšana ausīs ^{am}
Nav zināmi	Vertigo ^a
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Reibonis ^{a,am} , sirdsklauves ^{a,am} , perifēra tūska ^{c,a,am*}
Ļoti reti	Miokarda infarkts ^{am} , aritmija (tostarp bradikardija, kambaru tahikardija un priekškambaru fibrilācija) ^{am}
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ādas apsārtums ^{am} , hipotensija ^{c,a,am}
Ļoti reti	Vaskulīts ^{am}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	
Retāk	Elpas trūkums ^{a,am} , rinīts ^{am} , klepus ^{a,am}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Caureja ^a , sāpes vēderā ^{am} , slikta dūša ^{a,am}
Retāk	Vemšana ^{a,am} , dispepsija ^{am} , ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums) ^{am} , sausums mutē ^{am}
Ļoti reti	Pankreatīts ^{am} , gastrīts ^{am} , smaganu hiperplāzija ^{am}
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hepatīts ^{a,am} , dzelte ^{a,am} , aknu enzīmu līmeņa palielināšanās (visbiežāk saistīta ar holestāzi) ^{am}
Nav zināmi	Aknu darbības traucējumi ^{a,**} , aknu mazspēja ^{a,***}
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms ^a , toksiska epidermāla nekrolīze (TEN) ^a , mutes dobuma gļotādas reakcijas ^a , izsitumi ^{a,am} , nieze ^{a,am} , nātrene ^{a,am} , alopecija ^{am} , purpura ^{am} , ādas krāsas izmaiņas ^{am} , hiperhidroze ^{am} , ekzantēma ^{am}
Reti	Angioedēma ^a , eritēma ^a
Ļoti reti	<i>Erythema multiforme</i> ^{am} , ekfoliatīvs dermatīts ^{am} , Stīvena-Džonsona sindroms ^{am} , Kvinkes tūska ^{am} , fotosensibilizācija ^{am}
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija ^{a,am} , potīšu tūska ^{am}
Retāk	Mialģija ^{am} , muskuļu spazmas ^{am} , sāpes mugurā ^{am}
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Akūta nieru mazspēja ^a , nieru darbības traucējumi ^a , urinēšanas traucējumi ^{am} , niktūrija ^{am} , palielināts urinēšanas biežums ^{am}
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Impotence ^{am} , ginekomastija ^{am}

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Nespēks ^{am}
Retāk	Sāpes krūtīs ^{am} , astēnija ^{am} , sāpes ^{am} , savārgums ^{am}
Izmekļējumi	
Bieži	Hiperkaliēmija ^a
Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ^a , svara palielināšanās ^{am} , svara samazināšanās ^{am}
Reti	Pazemināts hemoglobīna līmenis ^a , samazināts hematokrīts ^a , paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^a
Nav zināmi	Hiponatriēmija ^a

^c Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot Rasilamlo;

^a Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot aliskirēnu monoterapijā;

^{am} Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas lietojot amlodipīnu monoterapijā;

* Perifēra tūska ir zināma kā no devas atkarīga blakusparādība saistībā ar amlodipīna lietošanu, kā arī pēcreģistrācijas periodā par to ir saņemti ziņojumi saistībā ar aliskirēna terapiju. Klīniskajos pētījumos saistībā ar Rasilamlo lietošanu visbiežāk ir saņemti ziņojumi par perifēras tūskas gadījumiem, kas tika novēroti retāk nekā, salīdzinot ar tiem, kas radušies saistībā ar attiecīgo amlodipīna devu lietošanu, bet biežāk nekā aliskirēna devu lietošanas gadījumā;

** Atsevišķi aknu darbības traucējumu gadījumi ar klīniskiem simptomiem un laboratoriski apstiprināti izteiktāki aknu darbības traucējumu gadījumi;

*** Ieskaitot vienu „fulminantas aknu mazspējas” gadījumu, par ko ziņots pēc-reģistrācijas periodā, un kura gadījumā nevar izslēgt cēloņsakarību ar aliskirēna lietošanu.

Papildu informācija par atsevišķiem sastāvdaļām

Lietojo Rasilamlo, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Atsevišķu blakusparādību raksturojums:

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatētas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēmas gadījumi.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioedēma un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioedēmas vai simptomu (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles pietūkums), kas atgādina angioedēmu, gadījumiem. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc angioedēmu izraisīto citu zāļu, tostarp RAAS bloķētāju (AKEI vai ARB), lietošanas.

Pēcreģistrācijas pieredze liecina, ka pēc aliskirēna lietošanas kopā ar AKEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioedēmu (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūskai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsaazinās ar savu ārstu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izmeklējumi

Kontrolētos klīniskos pētījumos aliskirēna lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes no normas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem aliskirēnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%) Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda iedarbība novērojama arī lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piemēram, ACEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā.

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz pieejamajiem, ierobežotajiem drošuma datiem no farmakokinētiskā pētījuma, kurā 39 bērni ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem tika ārstēti ar aliskirēnu, sagaidāms, ka nevēlamo blakusparādību biežums, tips un smaguma pakāpe bērniem būs līdzīgi kā pieaugušajiem ar hipertensiju. Tāpat kā lietojot citus RAAS blokatorus, bērniem, kurus ārstē ar aliskirēnu, bieži sastopama nevēlama blakusparādība ir galvassāpes.

Amlodipīns

Atsevišķos gadījumos ziņots par ekstrapiramidālo sindromu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Nav iegūta pieredze par Rasilamlo pārdozēšanu. Iespējamākā Rasilamlo pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna un amlodipīna antihipertensīvā darbība.

Aliskirēna iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Pieejamie dati liecina, ka amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteikti un potenciāli ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz šokam un ietverot šoku ar letālu iznākumu, ko izraisījis amlodipīns.

Ārstēšana

Ja, lietojot Rasilamlo, rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Klīniski nozīmīgas amlodipīna pārdozēšanas izraisītas hipotensijas gadījumā nepieciešama aktīva kardiovaskulāras sistēmas uzturēšana, tostarp bieža sirdsdarbības un elpošanas funkcijas kontrole, ekstremitāšu pacelšana un uzmanības pievēršana cirkulējošā šķidrums tilpumam un urīna izdalei.

Asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanā var izmantot vazokonstriktorus, ja vien nav kontraindikāciju to lietošanai. Intravenozi ievadīts kalcija glukonāts var labvēlīgi ietekmēt kalcija kanālu blokādes izraisīto efektu novēršanu.

Dažos gadījumos var apsvērt iespēju veikt kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka aktivētās ogles lietošana veseliem brīvprātīgiem tūlīt vai divas stundas pēc amlodipīna 10 mg devas ieņemšanas nozīmīgi samazina amlodipīna uzsūkšanos.

Tā kā amlodipīns cieši saistās ar proteīniem, to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (<2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, renīna inhibitori, ATĶ kods: C09XA53.

Rasilamlo apvieno divus antihipertensīvos līdzekļus ar komplementāru mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešo renīnu inhibitoru grupai un amlodipīns pieder kalcija antagonistu grupai.

Rasilamlo

Kombinētās aliskirēna un amlodipīna terapijas lietošana izriet no šo divu zāļu iedarbības uz atšķirīgām, bet komplementārām sistēmām, kas regulē asinsspiedienu. Kalcija kanālu blokatori aizkavē kalcija pieplūdumu asinsvadu gludās muskulatūras šūnās, tādējādi novēršot gludās muskulatūras šūnu kontrakcijas un asinsvadu sašaurināšanos. Renīna inhibitori nomāc renīna enzimatisko aktivitāti un tādējādi bloķē angiotenzīna II, galvenās renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) efektoru molekulas, veidošanos. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos un nātrija un ūdens reabsorbciju. Amlodipīns tieši nomāc asinsvadu sašaurināšanos un samazina asinsvadu pretestību, bet aliskirēns, kontrolējot angiotenzīna II veidošanos, var nomākt asinsvadu sašaurināšanos, taču vēl papildus maina ūdens un nātrija līdzsvaru līmenī, kas nepieciešams normotensīviem stāvokļiem. Aliskirēna un amlodipīna kombinētā iedarbība uz šiem centrālā asins spiediena regulējošajiem faktoriem (asinsvadu sašaurināšanās un RAAS medītēta hipertensīva iedarbība) izraisa efektīvāku antihipertensīvo iedarbību nekā novērots monoterapijā.

Rasilamlo tika pētīts vairākos aktīvos un placebo kontrolētos pētījumos un ilglaicīgos pētījumos, iekļaujot kopumā 5 570 hipertensijas pacientus ar vieglu līdz smagu hipertensiju (diastoliskais asinsspiediens no 90 mm Hg līdz 109 mm Hg).

Hipertensīviem pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot komponentus monoterapijā, Rasilamlo lietošana vienu reizi dienā, nodrošināja no devas atkarīgu klīniski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā spiediena pazemināšanos.

Lietojojot pacientiem, kuriem asinsspiediena pietiekama kontrole nav sasniegta, lietojot tikai aliskirēnu vai amlodipīnu, Rasilamlo pēc vienas terapijas nedēļas izraisīja lielāku asinsspiediena pazemināšanu nekā sastāvdaļu monoterapijas, un gandrīz maksimālais efekts tika sasniegts pēc četrām terapijas nedēļām.

Pētījumā, kurā randomizēja 820 pacientu, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz aliskirēna 300 mg terapiju, aliskirēna/amlodipīna 300 mg/10 mg devas kombinēšana radīja vidējā sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 18,0/13,1 mm Hg, kas bija statistiski nozīmīgi labāks rādītājs nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju sasniegtais. Turklāt 300 mg/5 mg devas kombinēšana uzrādīja statistiski nozīmīgi lielāku asinsspiediena pazemināšanu nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju sasniegtais pazeminājums. Pētījuma apakšgrupā ar 584 pacientiem, aliskirēna/amlodipīna 300/5 mg un 300/10 mg devu kombinācija izraisīja papildus sistoliskā/diastoliskā vidējā asinsspiediena pazemināšanos attiecīgi par 7,9/4,8 mm Hg un 11,7/7,7 mm Hg salīdzinot ar aliskirēna 300 mg devu (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā sistoliskais asinsspiediens (SAS) ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Pētījumā, kurā randomizēja 847 pacientu, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz amlodipīna 10 mg terapiju, aliskirēna/amlodipīna 150 mg/10 mg un 300 mg/10 mg kombinācija radīja vidējā sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par attiecīgi 11,0/9,0 mm Hg un 14,4/11,0 mm Hg, kas bija statistiski lielāks rādītājs nekā ar amlodipīna 10 mg monoterapiju sasniegtais. Pētījuma apakšgrupā ar 549 pacientiem, aliskirēna/amlodipīna 150/10 mg un 300/10 mg devu kombinācija izraisīja papildus sistoliskā/diastoliskā vidējā asinsspiediena pazemināšanos attiecīgi par 4,0/2,2 mm Hg un 7,6/4,7 mm Hg salīdzinot ar amlodipīna 10 mg devu (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā SAS ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Pētījumā 545 randomizēti pacienti, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz amlodipīna 5 mg devu, aliskirēna 150 mg/amlodipīna 5 mg kombinēšana radīja lielāku asinsspiediena pazemināšanos nekā pacientiem, kuri turpināja lietot amlodipīna 5 mg devu.

8 nedēļu nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu faktoriālā pētījumā, kurā kopumā randomizēja 1 688 pacientus ar vieglu līdz smagu hipertensiju, ārstēšana ar Rasilamlo devām no 150 mg/5 mg līdz 300 mg/10 mg izraisīja no devas atkarīgu statistiski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos (sistolisko/diastolisko) diapazonā attiecīgi no 20,6/14,0 mm Hg līdz 23,9/16,5 mm Hg, salīdzinot ar 15,4/10,2 mm Hg lietojot 300 mg aliskirēna, 21,0/13,8 mm Hg lietojot 10 mg amlodipīnu un placebo iegūtajiem rādītājiem 6,8/5,4 mm Hg pacientiem grupā ar vidējo asinsspiedienu 157,3/99,7 mm Hg terapijas sākumā. Šie rādītāji bija statistiski lielāki salīdzinot ar placebo un aliskirēnu visās devu grupās. Asinsspiediena samazinājums, lietojot šīs kombinētās devas, saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas periodu. Pētījuma apakšgrupā ar 1 069 pacientiem, Rasilamlo izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos diapazonā attiecīgi no 20,6/13,6 mm Hg līdz 24,2/17,3 mm Hg (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā SAS ≥ 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā).

Rasilamlo drošība izvērtēta pētījumos, kuru ilgums bija līdz vienam gadam.

Rasilamlo ietekme uz mirstību, ko izraisa jebkāds iemesls, un kardiovaskulāro mirstību, kā arī uz kardiovaskulāro saslimstību un mērķorgānu bojājumiem pašlaik nav zināma.

Pabeigtos klīniskajos pētījumos Rasilamlo ir ordinēts vairāk nekā 2 800 pacientiem tostarp 372 pacientiem vienu gadu vai arī ilgāk. Ārstēšanai ar Rasilamlo, lietojot 300 mg/10 mg devas, kopējais blakusparādību skaits ir līdzīgs sastāvdaļu monoterapijai lietošanai. Netika konstatēta blakusparādību rašanās biežuma saistība ar dzimti, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību. Netika konstatētas blakusparādības, kuras būtu īpaši saistītas ar Rasilamlo lietošanu papildu tām, kas tiek saistītas ar atsevišķu sastāvdaļu monoterapijām. Dubultmaskētā nejaušinātā placebo kontrolētā pētījumā 1 688 pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu hipertensiju, klīnisku blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 1,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar Rasilamlo, salīdzinājumā ar 1,5% pacientu, kuri saņēma placebo.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepeptīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citas zāles, kas inhibē RAAS (AKEI un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citām antihipertensīvām zālēm. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma

Hipertensija

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg aliskirēna devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiediena mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Aliskirēns ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Aliskirēna monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiediena mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū AKEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlorotiazīdu - HCTZ), aliskirēns 300 mg mazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 17,0/12,3 mm Hg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mm Hg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par aliskirēna lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlorotiazīdu un beta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlorotiazīdu, aliskirēnam bija papildu asinsspiediena pazeminoša iedarbība.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu - 12. nedēļā ar hidrohlorotiazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mmHg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mmHg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki (≥ 65 gadiem) un ļoti veci pacienti (30% ≥ 75 gadiem) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiediena pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem nenovēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacientiem ar nekomplētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar aliskirēnu, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,1%). Hipotensija bija retāk ($< 1\%$) arī pēc kombinētas terapijas ar citām antihipertensīvām zālēm. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsītienu efektu.

36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna lietošana papildus standarta terapijai, salīdzinot ar placebo, nesniedza ieguvumu attiecībā uz sirds kambara remodelēšanas novērtējumu, nosakot sirds kreisā kambara sistolisko beigu tilpumu.

Kombinētie kardiovaskulāra cēloņa izraisītas mirstības, hospitalizācijas sakarā ar sirds mazspēju, miokarda infarkta recidīva, insulta un pēkšņas nāves gadījumu skaita rādītāji aliskirēna un placebo grupā bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, salīdzinot ar placebo grupu, ievērojami biežāk attīstījās hiperkaliēmija, hipotensija un nieru darbības traucējumi.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejaušinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika pietiekami kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana.

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Pētījuma galīgie rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,097 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 0,987, 1,218, 2-pusējs p=0,0787). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību biežums (38,2% pret 30,3%). It īpaši bija palielināts nieru darbības traucējumu (14,5% pret 12,4%), hiperkaliēmijas (39,1% pret 29,0%), ar hipotensiju saistītu gadījumu (19,9% pret 16,3%) un izvērtēto insulta gadījumu (3,4% pret 2,7%) galauzstādījumu biežums. Insultu skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 1 639 pacienti ar samazinātu izviedes frakciju, hospitalizēti dēļ akūtas sirds mazspējas (NYHA III–IV klase) epizodes un kuri sākumstāvoklī bija hemodinamiski stabili, tika vērtēta aliskirēna 150 mg deva (kas, ja panesamība bija laba, tika palielināta līdz 300 mg) kombinācijā ar parasto terapiju. Primārais mērķa kritērijs bija kardiovaskulāra nāve vai atkārtota hospitalizācija ar sirds mazspēju 6 mēnešu laikā; sekundārie mērķa kritēriji tika izvērtēti 12 mēnešu laikā.

Pētījumā, lietojot aliskirēnu papildus standarta terapijai akūtas sirds mazspējas ārstēšanai un paaugstināta kardiovaskulāru notikumu riska gadījumā pacientiem ar cukura diabētu, ieguvums netika pierādīts. Pētījuma rezultāti neuzrāda nozīmīgu aliskirēna iedarbību ar riska attiecību 0,92 (95% ticamības intervāls: 0,76-1,12; p=0,41, aliskirēns pret placebo). 12 mēnešu laikā, atkarībā no cukura diabēta pakāpes, kopējās mirstības rādītājos ziņots par atšķirībām ārstēšanas ar aliskirēnu iedarbībā. Ārstēšanas apakšgrupā pacientiem ar cukura diabētu riska attiecība bija 1,64 par labu placebo (95% ticamības intervāls: 1,15-2,33), savukārt ārstēšanas apakšgrupā pacientiem bez cukura diabēta riska attiecība bija 0,69 par labu aliskirēnam (95% ticamības intervāls: 0,50-0,94); mijiedarbības p-vērtība = 0,0003. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, novēroja hiperkaliēmijas (20,9% pret 17,5%), nieru darbības traucējumu / nieru mazspējas (16,6% pret 12,1%) un hipotensijas (17,1% pret 12,6%) gadījumu biežuma pieaugumu, un tas bija lielāks pacientiem ar cukura diabētu.

Pašlaik nav zināms par aliskirēna ietekmi uz mirstību un kardiovaskulāru saslimstību.

Pašlaik nav pieejami dati par aliskirēna ilgtermiņa efektivitāti pacientiem ar sirds mazspēju.

Sirds elektrofizioloģija

Nejausinātā, dubultmaskētā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

Amlodipīns

Rasilamlo sastāvā esošais amlodipīns nomāc kalcija jonu transmembrāno iekļūšanu sirds un asinsvadu gludajos muskuļos. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša relaksējoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, izraisot perifērās asinsvadu pretestības un asinsspiediena mazināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan ar dihidropiridīna, gan nedihidropiridīna saistīšanās vietām.

Sirds muskuļa un asinsvadu gludās muskulatūras saraušanās process ir atkarīgs no ekstracelulāro kalcija jonu pārvietošanās šajās šūnās caur specifiskiem jonu kanāliem.

Pēc terapeitisku devu lietošanas pacientiem ar hipertensiju amlodipīns izraisa vazodilatāciju, kā rezultātā samazinās asinsspiediens guļus un stāvus stāvoklī. Lietojot ilgstoši, šo asinsspiediena samazināšanos nepavada nozīmīgas sirds darbības ātruma vai katecholamīnu līmeņa plazmā pārmaiņas.

Koncentrācija plazmā korelē ar ietekmi gan jauniem, gan gados veciem pacientiem.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību terapeitiskas amlodipīna devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārās filtrācijas ātruma un efektīvas plazmas plūsmas nierēs palielināšanos, nemainot filtrācijas frakciju vai proteīnūriju.

Tāpat kā lietojot citus kalcija kanālu blokatorus, veicot sirds funkcijas hemodinamiskos mērījumus miera stāvoklī un slodzes laikā (vai slodzes testa laikā) pacientiem ar normālu kambaru funkciju, kuri ārstēti ar amlodipīnu, kopumā konstatēja nelielu sirds indeksa palielināšanos bez nozīmīgas ietekmes uz dp/dt vai kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu vai tilpumu. Lietojot terapeitiskās devās veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem, hemodinamikas pētījumos amlodipīns neizraisīja negatīvu inotropisku ietekmi, pat lietojot vienlaikus ar beta blokatoriem cilvēkiem.

Amlodipīns nemaina sinuatriālā mezgla funkciju un atrioventrikulāro pārvadi veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem. Klīniskos pētījumos, kuros amlodipīnu lietoja kombinācijā ar beta blokatoriem pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz elektrokardiogrāfiskiem raksturlielumiem.

Amlodipīns ir sasniedzis pozitīvu klīnisku iedarbību pacientiem ar hroniski stabili stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski pierādītu koronāro sirds slimību.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu blakusparādību rašanās risku un mirstību.

Lietošana pacientiem ar hipertensiju

Randomizēts dubultmaskēts saslimstības un mirstības pētījums ar nosaukumu „*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) (Antihipertensīva un lipīdu līmeni pazeminoša terapija sirdslēkmes novēršanai) tika veikts jaunāko terapiju salīdzināšanai: amlodipīna 2,5-10 mg dienā (kalcija kanālu blokators) vai lizinopriils 10-40 mg dienā (AKE inhibitors) kā pirmās rindas līdzekļi no tiazīdu grupas diurētiskām, hlortalidons 12,5-25 mg/dienā no vieglas līdz smagai hipertensijai.

Kopumā tika randomizēti 33 357 hipertensijas pacienti vecāki par 55 gadiem, kuri tika novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens papildu koronārās sirds slimības riska faktors, tostarp: bijis miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā) vai dokumentēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns <35 mg/dl vai <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammas vai ehokardiogrāfijas diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), pašreizēja smēķēšana (21,9%).

Primārais vērtētais raksturlielums bija letāla koronāra sirds slimība vai neletāls miokarda infarkts. Primārais vērtētais raksturlielums amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās: riska attiecība (RA) 0,98 95% TI (0,90-1,07) $p=0,65$. Sekundāri vērtēto raksturlielumu vidū sirds mazspējas rašanās biežums (sastāvdaļas kombinētais kardiovaskulārais vērtētais raksturlielums) bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, nekā salīdzinot ar hlortalidona grupu (10,2% salīdzinājumā ar 7,7%, RA 1,38, 95% TI [1,25-1,52] $p<0,001$). Tomēr jebkāda iemesla mirstības rādītāji amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās RA 0,96 95% TI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Rasilamlo visā pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar esenciālu hipertensiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ar aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Līdzsvara stāvoklī uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 76% un AUC_{0-tau} par 67% pacientiem ar hipertensiju. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākuma devas lietošanas.

Transportvielas

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašo izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/st.

Linearitāte

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšanās. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās lietošanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabilā stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pediatriiskā populācija

Farmakokinētiskajā pētījumā, kurā 39 pediatrijas pacienti vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar hipertensiju tika ārstēti ar aliskirēnu, saņemot aliskirēna dienas devu 2 mg/kg vai 6 mg/kg granulu veidā (3,125 mg/tabletē), farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Pētījuma dati liecina, ka vecums, ķermeņa masa vai dzimums būtiski neietekmē aliskirēna sistēmisko iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rezultāti no cilvēku audu MDR1 pētījuma *in vitro* liecināja par vecuma un audu atkarīgu sakarību starp MDR1 (P-gp) transportsistēmas briedumu. Tika novērots augsts interindividuāls mRNS ekspresijas līmenis (līdz 600-kārtīgam). Aknu MDR1 mRNS izpausmes bija statistiski nozīmīgi zemākas paraugos no embrijiem, jaundzimušajiem un zīdaiņiem līdz 23 mēnešu vecumam.

Nav nosakāms vecums, kad nobriest transportsistēma. Ir iespējama aliskirēna pārmērīga ietekme bērniem ar nenobriedušu MDR1 (P-gp) transportsistēmu (skatīt augstāk „Transportvielas” un 4.2., 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Amlodipīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas amlodipīna monoterapijas terapeitisku devu lietošanas amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundu laikā. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80%. Amlodipīna biopieejamību uztura lietošana neietekmē.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos ar amlodipīnu pierādīts, ka aptuveni 97,5% cirkulējošo zāļu hipertensijas slimniekiem ir saistītas ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Aknās amlodipīns tiek plaši metabolizēts (aptuveni 90%) par neaktīviem metabolītiem, 10% pamatsastāvdaļu un 60% metabolītu izvadot ar urīnu.

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30-50 stundas. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc zāļu nepārtrauktas lietošanas 7-8 dienas.

Linearitāte

Amlodipīnam terapeitiskas devas 5 mg un 10 mg robežās piemīt lineāra farmakokinētika.

Aliskirēns/amlodipīns

Pēc iekšķīgas Rasilamlo lietošanas aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 stundu laikā, bet amlodipīna - 8 stundu laikā. Rasilamlo uzsūkšanās ātrums un apmērs ir līdzīgs aliskirēna un amlodipīna rādītājiem, ja tos lieto atsevišķu monoterapiju veidā. Rasilamlo nav pētīts bioekvivalences pētījumā, lietojot kopā ar vieglu maltīti.

Rezultāti uztura iedarbības pētījumos, lietojot 300 mg/10 mg fiksētas kombinācijas tabletes kopā ar augsta tauku satura uzturu, pierādīja, ka uzturs samazināja fiksētās kombinācijas aliskirēna tabletes uzsūkšanās ātrumu, uzrādot līdzīgu iedarbības rādītāju kā aliskirēna monoterapijā. Atbilstoši monoterapijas nostādnei uzturs neietekmē amlodipīna farmakokinētiskās īpašības, lietojot to fiksētas kombinācijas tabletes formā.

Pacientu raksturojums

Aliskirēns

Aliskirēns ir efektīva, reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Dzimums, ķermeņa masa un tautība būtiski klīniski neietekmē aliskirēna farmakokinētiskās īpašības.

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{\max} personām ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Aliskirēnu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{\max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizes; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika netika nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Amlodipīns

Laiks līdz maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanai plazmā jauniem un gados veciem pacientiem ir līdzīgs. Gados veciem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, izraisot AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Kā jau bija sagaidāms šajā pētījuma pacientu vecuma grupā, pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju novēroja AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tika veikts pacientu grupu farmakokinētisko īpašību pētījums, kurā piedalījās 74 pacienti ar hipertensiju vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacienti vecumā no 13 līdz 17 gadiem), un kuri saņēma amlodipīnu devu robežās no 1,25 mg līdz 20 mg vienu vai divas reizes nedēļā. Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tipiskais perorālais klīrenss (KL/F) bija attiecīgi 22,5 un 27,4 l/st. vīriešiem un 16,4 un 21,3 l/st. sievietēm. Starp indivīdiem bija novērojamas lielas atšķirības zāļu iedarbībā. Saņemtie dati par bērniem jaunākiem par 6 gadiem ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku nozīmīgi neietekmē.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60%. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Aliskirēns

Kancerogenitāte tika izvērtēta 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm. Kancerogenitāte netika konstatēta. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1 500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Lai gan aliskirēnam ir zināma kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem noteiktās drošības robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārnījumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos. Šīs pārbaudes ietvēra *in vitro* raudzes baktēriju un zīdītāju šūnās un *in vivo* novērtējumus žurkām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatalā un postnatalā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1-4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

Juvenilo dzīvnieku pētījumi

Atkārtotu devu toksicitātes pētījums tika veikts juvenīlām žurkām 8 dienas pēc dzimšanas, kuras 4 nedēļas saņēma aliskirēna devas 30, 100 vai 300 mg/kg/dienā. Augsta akūta mirstība (stundu laikā) un smaga mirstība tika novērota lietojot 100 un 300 mg/kg/dienā (2,3 un 6,8 reizes lielāka deva kā maksimālā ieteicamā deva cilvēkiem (MIDC), pamatojoties uz mg/m² pieaugušam pacientam ar ķermeņa masu 60 kg). Nav noteikts nāves iemesls un tā iestājas bez pazīmēm vai prodromāliem simptomiem. 100 mg/kg/dienā letālās devas un 30 mg/kg/dienā devas, kas neizraisa novērojamas nevēlamas blakusparādības (NOAEL-no observed adverse effect level), attiecība ir neparedzēti zema.

Cits atkārtotu devu toksicitātes pētījums tika veikts ar juvenīlām žurkām 14 dienas pēc dzemdībām, kuras 8 nedēļas saņēma aliskirēna devas 30, 100 un 300 mg/kg/dienā. Novēlota mirstība bez noteikta nāves iemesla tika novērota lietojot 300 mg/kg/dienā devu (8,5 reizes lielāka kā MIDC, pamatojoties uz mg/m² pieaugušam pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

Izdzīvojušām žurkām nenovēroja uzvedības vai reproduktīvās funkcijas traucējumus.

Lietojo 100 mg/kg/dienā devu aliskirēna līmenis plazmā (AUC) 8 dienas vecām žurkām bija gandrīz 4 reizes augstāks kā 14 dienas vecām žurkām. Aliskirēna līmenis plazmā 14 dienas vecām žurkām bija 85 līdz 387 reizes augstāks kā 64 dienas vecām pieaugušām žurkām.

Vienas devas pētījums tika veikts juvenīlām žurkām 14, 21, 24, 28, 31 vai 36 dienas pēc dzemdībām. Netika novērota mirstība vai nozīmīga toksicitāte. Līmenis plazmā 14 dienas vecām žurkām bija aptuveni 100 reizes augstāks un 21 dienu vecām žurkām 3 reizes augstāks kā pieaugušām žurkām.

Tika veikti mehānisma pētījumi, lai noskaidrotu saistību starp vecumu, aliskirēna iedarbības līmeni un MDR1 un OATP2 brieduma izpausmes žurkām. Rezultāti rādīja, ka aliskirēna iedarbības izraisītās attīstības izmaiņas korelēja ar transportsistēmas brieduma ontogēnēzi tukšajā zarnā, aknās, nierēs un smadzenēs.

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta žurkām vecumā no 8 līdz 28 dienām pēc 3 mg/kg aliskirēna devas intravenozas ievadīšanas. Aliskirēna klīrenss palielinājās saistībā ar vecumu. 8 vai 14 dienu vecām žurkām klīrenss bija līdzīgs, bet šajos vecumos klīrenss bija tikai apmēram 23% no klīrensa, kāds novērots 21 dienu vecām žurkām, un 16% no klīrensa, kāds novērots 28 dienas vecām žurkām.

Šie pētījumi parāda, ka nenobriedusi MDR1 izraisa pārmērīgu aliskirēna iedarbību (>400 reizes augstāka 8 dienas vecām žurkām salīdzinot ar pieaugušām žurkām) un augstu akūto toksicitāti. Tas liecina, ka pediatriem pacientiem ar nenobriedušu MDR1 ir iespējama pārmērīga aliskirēna iedarbība (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Amlodipīns

Amlodipīna drošības dati ir precīzi noteikta klīniskā un neklīniskā ceļā.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību datumu, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvdzīvi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozooīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

Kanceroģenēze, mutāģenēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, kancerogenitāte šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika atklāta ar zāļu iedarbību saistīta ietekme gēnu vai hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

Rasilamlo

Preklīniskie dati par drošību ir pierādījuši, ka aliskirēna un amlodipīna kombinācijai ir laba panesamība žurkām. Divu un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos ar žurkām iegūtie rezultāti atbilst tiem, kas iegūti pētījumos ar aliskirēnu un amlodipīnu, lietojot abas aktīvās vielas atsevišķi. Netika konstatēta jauna toksicitāte vai ar kādu no sastāvdaļām saistītu nopietnas toksicitātes gadījumu skaita palielināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Povidons

Magnija stearāts

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Makrogols

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

PVH/PHTFE – Alu blisteri:
18 mēneši

PA/Alu/PVH – Alu blisteri:
18 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56, 98 tabletēm;
vairāku kastīšu iepakojums satur 280 tabletes (20 iepakojumi pa 14 tabletēm).

PVH/Polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:
vienā iepakojumā pa 30, 90 tabletēm;
vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 56x1 tableti;
vairāku kastīšu vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tablete).

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56 tabletēm;
vairāku kastīšu iepakojums satur 98 tabletes (2 iepakojumi pa 49 tabletēm) un 280 tabletes (20 iepakojumi pa 14 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi vai tablešu stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/043-056

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 14. aprīlis 2011.

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucies datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM/KASTĪTE VIENAS DEVAS IEPAKOJUMAM
(perforēts blisters ar atsevišķām devām)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/5 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
56x1 tablete
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/001	14 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/010	14 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/002	28 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/011	28 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/003	30 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/004	56 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/012	56 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/007	56x1 tablete (PVH/PHTFE blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)
EU/1/11/686/005	90 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/006	98 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/5 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49x1 tablete.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/013	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/008	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/686/009	280 tabletes (20x14, PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/014	280 tabletes (2x14, PA/Alu/PVH blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/5 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 98 tabletes (2 kastītes, katrā 49 tabletes).

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 280 tabletes (20 kastītes, katrā 14 tabletes).

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/013	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/008	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/686/009	280 tabletes (20x14, PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/014	280 tabletes (2x14, PA/Alu/PVH blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

**BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)
TIKAI KALENĀRA BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/5 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PERFORĒTI BLISTERI AR ATSEVIŠĶĀM DEVĀM (PHTFE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletes
Aliskirenum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM/KASTĪTE VIENAS DEVAS IEPAKOJUMAM
(perforēts blisters ar atsevišķām devām)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
56x1 tablete
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/015	14 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/024	14 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/016	28 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/025	28 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/017	30 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/018	56 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/026	56 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/021	56x1 tablete (PVH/PHTFE blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)
EU/1/11/686/019	90 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/020	98 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rasilamlo 150 mg/10 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49x1 tablete.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/027	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/022	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/686/023	280 tabletes (20x14, PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/028	280 tabletes (2x14, PA/Alu/PVH blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 98 tabletes (2 kastītes, katrā 49 tabletes).

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 280 tabletes (20 kastītes, katrā 14 tabletes).

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/027	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/022	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/686/023	280 tabletes (20x14, PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/028	280 tabletes (2x14, PA/Alu/PVH blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

**BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)
TIKAI KALENĀRA BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PERFORĒTI BLISTERI AR ATSEVIŠĶĀM DEVĀM (PHTFE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletes
Aliskirenum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM/KASTĪTE VIENAS DEVAS IEPAKOJUMAM
(perforēts blisters ar atsevišķām devām)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/5 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
56x1 tablete
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/029	14 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/038	14 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/030	28 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/039	28 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/031	30 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/032	56 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/040	56 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/035	56x1 tablete (PVH/PHTFE blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)
EU/1/11/686/033	90 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/034	98 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/5 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49x1 tablete.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/041	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/036	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/686/037	280 tabletes (20x14, PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/042	280 tabletes (2x14, PA/Alu/PVH blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/5 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 98 tabletes (2 kastītes, katrā 49 tabletes).

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 280 tabletes (20 kastītes, katrā 14 tabletes).

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/041	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/036	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/686/037	280 tabletes (20x14, PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/042	280 tabletes (2x14, PA/Alu/PVH blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

**BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)
TIKAI KALENĀRA BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/5 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PERFORĒTI BLISTERI AR ATSEVIŠĶĀM DEVĀM (PHTFE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletes
Aliskirenum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM/KASTĪTE VIENAS DEVAS IEPAKOJUMAM
(perforēts blisters ar atsevišķām devām)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
56x1 tablete
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/043	14 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/052	14 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/044	28 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/053	28 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/045	30 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/046	56 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/054	56 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/049	56x1 tablete (PVH/PHTFE blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)
EU/1/11/686/047	90 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/048	98 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49x1 tablete.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/055	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/050	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/686/051	280 tabletes (20x14, PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/056	280 tabletes (2x14, PA/Alu/PVH blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (aliskirēna hemifumarāta veidā) un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 98 tabletes (2 kastītes, katrā 49 tabletes).

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 280 tabletes (20 kastītes, katrā 14 tabletes).

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/686/055	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/686/050	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/686/051	280 tabletes (20x14, PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/686/056	280 tabletes (2x14, PA/Alu/PVH blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

**BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)
TIKAI KALENĀRA BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PERFORĒTI BLISTERI AR ATSEVIŠĶĀM DEVĀM (PHTFE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rasilamlo 150 mg/5 mg apvalkotās tabletes
Rasilamlo 150 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Rasilamlo 300 mg/5 mg apvalkotās tabletes
Rasilamlo 300 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenium/amlodipinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu..

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Rasilamlo un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rasilamlo lietošanas
3. Kā lietot Rasilamlo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rasilamlo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rasilamlo un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Rasilamlo

Rasilamlo satur divas aktīvas vielas, ko sauc par aliskirēnu un amlodipīnu. Šīs abas vielas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu (hipertensiju).

Aliskirēns ir renīna inhibitori. Tas samazina organisma izdalītā angiotenzīna II daudzumu. Angiotenzīns II izraisa asinšvadu sašaurināšanos, kas paaugstina asinsspiedienu. Angiotenzīna II daudzuma samazināšana ļauj asinšvadiem atslābt, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.

Amlodipīns pieder zāļu grupai, kas zināma kā kalcija kanālu blokatori, kas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu. Amlodipīns izraisa asinšvadu izplešanos un atslābināšanos, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.

Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja tas turpinās ilgāku laiku, var tikt bojāti smadzeņu, sirds un nieru asinšvadi un attīstīties insults, sirds mazspēja, miokarda infarkts vai nieru mazspēja. Asinsspiediena samazināšana līdz normālam līmenim mazina šo traucējumu attīstības risku.

Kas ir Rasilamlo un kādam nolūkam to lieto?

Rasilamlo lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiedienu neizdodas pietiekami kontrolēt, lietojot aliskirēnu vai amlodipīnu atsevišķi.

2. Kas Jums jāzina pirms Rasilamlo lietošanas

Nelietojiet Rasilamlo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret aliskirēnu vai amlodipīnu, kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu vai citām dihidropiridīna atvasinājumiem saturošām zālēm (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem);
- ja Jums kādreiz bijušas sekojošas angioedēmas formas (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums):
 - angioedēma pēc aliskirēna lietošanas;
 - iedzimtā angioedēma;
 - angioedēma bez jebkāda zināma iemesla;
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus;
- ja lietojat kādu no šīm zālēm:
 - ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā);
 - itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
 - hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirdsdarbības ritmu);
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekāt ārstēti ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu vai
 - angiotenzīna II receptoru blokatoru, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu,
- ja pacients ir mazāk kā 2 gadus vecs;
- ja Jums ir ļoti zems asinsspiediens;
- ja Jums ir šoks, tai skaitā kardiogēns šoks;
- ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurinājums (aortas atveres stenoze);
- ja Jums ir sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet Rasilamlo un pastāstiet par to savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rasilamlo lietošanas konsultējieties ar ārstu

- ja Jums ir vemšana vai caureja vai ja lietojat diurētikas (zāles, kas palielina izdalītā urīna daudzumu);
- ja Jums jau kādreiz ir attīstījusies angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums); ja tas notiek, pārtrauciet Rasilamlo lietošanu un sazinieties ar savu ārstu;
- ja Jūs lietojat kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu vai
 - angiotenzīna II receptoru blokatoru, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu,
- ja Jums ir cukura diabēts (augsts cukura līmenis asinīs);
- ja Jums ir sirds slimība;
- ja ievērojat zema sāls satura diētu;
- ja Jums pēdējo 24 stundu laikā ievērojami samazinājies izdalītā urīna daudzums un/vai ja Jums ir nieru darbības traucējumi (piemēram, nepieciešama dialīze) vai ir sašaurinātas vai bloķētas artērijas, kas piegādā asinis nierēm;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts rūpīgi apsvērs, vai Rasilamlo Jums ir piemērots, un rūpīgi Jūs uzraudzīs;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nieru artēriju stenoze (asinsvadu, kuri apasiņo vienu vai abas nieres, sašaurinājums);
- ja Jums ir smaga sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimība, kad sirds nespēj apasiņot ķermeni).

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Rasilamlo šādos gadījumos”.

Bērni un pusaudži

Rasilamlo ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

Rasilamlo nedrīkst lietot bērni no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam. To nevajadzētu lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam, un to nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 18 gadu vecumam.

Gados vecāki cilvēki

Vairākumam pacientu, kuri ir vecāki par 65 gadiem, 300 mg aliskirēna deva nedod papildu ieguvumu samazinot asinsspiedienu, salīdzinot ar 150 mg devu.

Citas zāles un Rasilamlo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat šādas zāles:

- angiotenzīna II receptoru blokatoru vai angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Rasilamlo šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”);
- zāles asinsspiediena pazemināšanai, diurētikas (zāles, ko lieto izdalītā urīna daudzuma palielināšanai), īpaši kāliju saudzējošas zāles, kālija preparātus, kālija saturošus sāls aizstājējus vai heparīnu;
- ketokonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- verapamilu (zāles, ko lieto, lai samazinātu asinsspiedienu, korigētu sirdsdarbības ritmu vai ārstētu stenokardiju);
- klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu (antibiotikas infekcijas ārstēšanai);
- amiodaronu (zāles patoloģiskas sirdsdarbības ārstēšanai);
- atorvastatīnu (zāles paaugstināta holesterīna ārstēšanai);
- furosemīdu vai torasemīdu (zāles, kas pieder diurētiku grupai, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirds darbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums));
- pretepilepsijas līdzekļus (piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, fosfenitoīns, primidons);
- rifampicīnu (zāles infekciju novēršanai vai ārstēšanai);
- divšķautņņu asinszāli (*hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts garastāvokļa uzlabošanai);
- noteikta tipa zāles, ko sauc par nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) (īpaši lietotas pacientiem vecākiem par 65 gadiem);
- diltiazēmu (zāles sirds darbības traucējumu ārstēšanai);
- ritonavīru (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai).

Ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- furosemīdu vai torasemīdu (zāles, kas pieder diurētiku grupai, ko lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirds darbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums));
- zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu.

Rasilamlo kopā ar uzturu un dzērienu

Jums jāizvairās lietot šīs zāles kopā ar augļu sulu un/vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstnieciskās augu tējas).

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece (skatīt sadaļu „Nelietojiet Rasilamlo šādos gadījumos”). Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet to lietošanu un konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt Rasilamlo lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās, un ieteiks Jums Rasilamlo vietā lietot citas zāles. Rasilamlo nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties uzsākt barošanu ar krūti. Rasilamlo nav ieteicams mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Amlodipīns, kas ir viena no Rasilamlo aktīvajām vielām, var izraisīt reiboni vai miegainību. Ja izjūtat šos simptomus, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Rasilamlo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis, un nepārsniedziet ieteiktās devas. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā Rasilamlo deva ir viena tablete dienā.

Iedarbība uz asinsspiedienu ir jūtama, lietojot zāles 1 nedēļu, un maksimālā iedarbība tiek sasniegta aptuveni pēc 4 nedēļām. Ja asinsspiediena kontrole 4 līdz 6 nedēļu laikā netiek sasniegta, ārsts varētu Jūsu devu koriģēt.

Lietošanas veids

Norijiet tableti veselu, uzdzerot nelielu ūdeni. Jums jālieto šīs zāles vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jums jāizvairās lietot šīs zāles kopā ar augļu sulu un/vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstnieciskās augu tējas). Ārstēšanas laikā Jūsu ārsts var pielāgot zāļu devu atkarībā no asinsspiediena izmaiņām.

Ja esat lietojis Rasilamlo vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis pārāk daudz Rasilamlo tablešu, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Rasilamlo

Ja esat aizmirsis lietot šo zāļu devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties, un tad nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Taču, ja Jūs atceraties par aizmirsto devu tikai nākamajā dienā, vienkārši lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. **Nelietojiet** dubultu devu (divas tabletes reizē), lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Nepārtrauciet lietot šīs zāles arī tad, ja Jūsu pašsajūta ir laba, ja vien ārsts nav norādījis savādāk. Cilvēki, kuriem ir paaugstināts asinsspiediens, bieži nepamana nekādas pazīmes. Daudzi var justies pietiekami labi. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietotu savas zāles tieši tā, kā Jums to norādījis ārsts, lai gūtu labākos rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Apmeklējiet plānotās ārsta vizītes arī tad, ja jūtaties labi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Uzsākot ārstēšanu ar Rasilamlo, var rasties ģībonis un/vai viegls reibonis, kas saistīts ar pazeminātu asinsspiedienu. Ja izjūtat šos simptomus, **nekavējoties** pastāstiet par to savam ārstam.

Tāpat kā jebkurai divu aktīvo vielu kombinācijai, nevar izslēgt blakusparādības, kas saistītas katru atsevišķo sastāvdaļu. Nevēlamās blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots pēc vienas no Rasilamlo divu aktīvo sastāvdaļu (aliskirēna un amlodipīna) lietošanas, uzskaitītas zemāk un var attīstīties pēc Rasilamlo lietošanas.

Dažas blakusparādības var būt būtiskas:

Dažiem pacientiem radās šīs būtiskās blakusparādības. **Ja notiek kaut kas no tālāk minētā, nekavējoties pastāstiet par to ārstam:**

- smagas ādas reakcijas (toksiska epidermāla nekrolīze un/vai reakcijas mutes dobuma gļotādā - sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis) (*retāk: var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem*);
- smaga alerģiska reakcija ar tādiem simptomiem kā izsitumi, nieze, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, reibonis (*reti: var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem*);
- slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšs urīns vai dzeltēna āda vai acis (var būt aknu darbības traucējumu pazīmes) (*biežums nav zināms*).

Citas blakusparādības var būt:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- zems asinsspiediens;
- tūska, tai skaitā roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- caureja;
- sāpes locītavās (artralģija);
- augsts kālija līmenis asinīs;
- reibonis;
- miegainība;
- galvassāpes;
- karstuma viļņi;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- nogurums;
- sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība).

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas izsitumi (šie simptomi var liecināt par alerģiskām reakcijām vai angioedēmu – skatīt zemāk “Reti” sastopamas blakusparādības);
- nieru darbības traucējumi, tai skaitā akūta nieru mazspēja (ievērojami mazināta urīna izdalīšanās);
- smagas ādas reakcijas (toksiska epidermāla nekrolīze un/vai reakcijas mutes dobuma gļotādā - sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis);
- klepus;
- nieze;
- izsitumi (tai skaitā niezoši izsitumi un nātrene);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- bezmiegs;
- garastāvokļa maiņas (tai skaitā trauksme);

- depresija;
- trīce;
- garšas sajūtas traucējumi;
- pēkšņs, īslaicīgs samaņas zudums;
- samazināta ādas jutība;
- tirpšana vai nejutīgums;
- redzes traucējumi (tai skaitā redzes dubultošanās);
- dzinkstoša skaņa ausīs;
- elpas trūkums;
- iesnas;
- vemšana;
- diskomforta sajūta vēderā pēc ēšanas;
- ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums);
- sausums mutē;
- matu izkrišana;
- sārti ādas plankumi;
- ādas krāsas izmaiņas;
- pastiprināta svīšana;
- vispārēji izsitumi;
- muskuļu sāpes;
- muskuļu krampji;
- sāpes mugurā;
- urinēšanas traucējumi;
- urinēšana naktī;
- bieža urinēšana;
- impotence;
- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem;
- sāpes krūtīs;
- vājums;
- sāpes;
- slikta pašsajūta;
- svara palielināšanās;
- svara samazināšanās.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskās reakcijas);
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas un angioedēma (kuras simptomi var būt apgrūtināta elpošana vai rīšana, izsitumi, nieze, nātrene vai sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums, reibonis);
- kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās;
- sarkana āda (eritēma);
- apjukums.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- palielināts muskuļu stīvums un traucēta izstiepšanās;
- roku un kāju pirkstu nejutīgums vai tirpšana ar dedzinošu sajūtu;
- sirdslēkme;
- neregulāra sirdsdarbība;
- asinsvadu iekaisums;
- spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā;
- kuņģa gļotādas iekaisums;
- asiņojošas, jutīgas vai palielinātas smaganas;
- aknu iekaisums;
- aknu darbības testu pārmaiņas;
- ādas reakcijas ar ādas apsarkumu un lobīšanos, čulām uz lūpām, acīm un mute;
- sausa āda, izsitumi, niezoši izsitumi;
- ādas izsitumi ar atslāņošanos vai lobīšanos;
- izsitumi, sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis;
- tūska, galvenokārt, sejas vai rīkles tūska;
- paaugstināta ādas jutība pret sauli.

Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- reibonis ar griešanās sajūtu.

Ja kāda no reakcijām Jums izpaužas smagi, pastāstiet par to savam ārstam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasilamlo lietošanu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rasilamlo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rasilamlo satur

- Katra Rasilamlo 150 mg/5 mg apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā) un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā). Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliska celuloze, krospovidons, povidons, magnija stearāts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).
- Katra Rasilamlo 150 mg/10 mg apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā) un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā). Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliska celuloze, krospovidons, povidons, magnija stearāts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

- Katra Rasilamlo 300 mg/5 mg apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā) un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā). Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliska celuloze, krospovidons, povidons, magnija stearāts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, dzeltenais dzels oksīds (E172).
- Katra Rasilamlo 300 mg/10 mg apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā) un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā). Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliska celuloze, krospovidons, povidons, magnija stearāts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, hipromeloze, makrogols, talks, dzeltenais dzels oksīds (E172).

Rasilamlo ārējais izskats un iepakojums

Rasilamlo 150 mg/5 mg apvalkotās tabletes ir gaiši dzeltenas, izliektas formas ovālas apvalkotās tabletes ar marķējumu „T2” vienā pusē un „NVR” otrā pusē.

Rasilamlo 150 mg/10 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, izliektas formas ovālas apvalkotās tabletes ar marķējumu „T7” vienā pusē un „NVR” otrā pusē.

Rasilamlo 300 mg/5 mg apvalkotās tabletes ir tumši dzeltenas, izliektas formas ovālas apvalkotās tabletes ar marķējumu „T11” vienā pusē un „NVR” otrā pusē.

Rasilamlo 300 mg/10 mg apvalkotās tabletes ir brūni dzeltenas, izliektas formas ovālas apvalkotās tabletes ar marķējumu „T12” vienā pusē un „NVR” otrā pusē.

Rasilamlo ir pieejams iepakojumos, kas satur 14, 28, 56 vai 98 tabletes (kalendāra blisteros), 30 vai 90 tabletes (parastos blisteros) un 56x1 tableti (perforētos blisteros ar atsevišķām devām).

Tas ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumā pa 98 tabletēm (2 iepakojumi pa 49 tabletēm) un 280 tabletēm (20 iepakojumi pa 14 tabletēm) kalendāra blisteros un 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1) perforētos blisteros ar atsevišķām devām.

Visi iepakojuma lielumi vai stiprumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Zāles vairs nav reģistrētas

IV PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN IETEIKTO REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU
PAMATOJUMS**

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par aliskirēna / aliskirēna, amlodipīna / aliskirēna, hidrohlortiazīda PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) iesniedza apkopotu pārskatu par ziņotām būtiskām un mazāk būtiskām nevēlamām blakusparādībām (NB) saistībā ar „hiponatriēmiju”. Apkopotais pārskats atklāja 187 gadījumus, no kuriem 57 bija dokumentēti pietiekošā apjomā, 8 no šiem gadījumiem cēloņsakarība nebija nosakāma. Arī 3 papildus gadījumos, kuros smaga hiponatriēmija bija saistīta ar neiroloģiskiem simptomiem, piemēram smadzeņu tūsku vai spēcīgu apjukumu un cerebrālu tūsku, cēloņsakarība nebija nosakāma.

RAĪ iesniedza analīzi ar 1 407 „elpas trūkuma” gadījumiem, no kuriem 13 bija ar pozitīvu atcelšanas reakciju (blakusparādību izzušana pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas) un trīs bija ar pozitīvu atkārtotas lietošanas atbildreakciju (zāļu blakusparādību atkārtotāns pēc zāļu lietošanas atsākšanas). *PRAC* atcelšanas atbildreakciju un atkārtotas lietošanas atbildreakciju uzskatīja par nopietnu cēloņsakarības informāciju, kas papildus liek apstiprināt drošuma signālu.

Tādējādi, ņemot vērā pieejamos datus par aliskirēnu / aliskirēnu, amlodipīnu / aliskirēnu, hidrohlortiazīdu, *PRAC* uzskata, ka izmaiņas produkta informācijā bija pamatotas. *CHMP* piekrīt *PRAC* izdarītajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par aliskirēnu / aliskirēnu, amlodipīnu / aliskirēnu, hidrohlortiazīdu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu aliskirēnu / aliskirēnu, amlodipīnu / aliskirēnu, hidrohlortiazīdu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.