

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som besylat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lys gul, konveks, oval tablett med en skåret kant, preget med "T2" på én side og "NVR" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Rasilamlo er indisert ved behandling av essensiell hypertensjon hos voksne pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med aliskiren eller amlodipin alene.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose Rasilamlo er én tablett daglig.

Den antihypertensive effekten er tilstede innen 1 uke og effekten er nær maksimalnivå etter ca. 4 uker. Dersom blodtrykket ikke er tilfredsstillende kontrollert etter 4 til 6 ukers behandling, kan dosen titreres opp til maksimalt 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosen bør individualiseres og justeres i henhold til pasientens kliniske respons.

Rasilamlo kan gis sammen med andre antihypertensiva med unntak av bruk i kombinasjon med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

#### *Dosering hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren eller amlodipin monoterapi*

Rasilamlo 150 mg/5 mg kan gis til pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med aliskiren 150 mg eller amlodipin 5 mg alene.

En pasient som har opplevd dosebegrensende bivirkninger ved bruk av én av komponentene alene, kan bytte til Rasilamlo med en lavere dose av den komponenten og oppnå tilsvarende blodtrykksreduksjon.

Individuell dosetitrering med hver av de to komponentene kan anbefales før det foretas et bytte til den faste kombinasjonen. Et direkte bytte fra monoterapi til fast kombinasjon kan vurderes dersom det er klinisk hensiktsmessig og i tråd med ovennevnte doseringsanbefalinger.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Justering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se pkt. 4.4 og 5.2). Rasilamlo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Anbefalt dosering av amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke fastlagt. Farmakokinetikken til amlodipin har ikke vært studert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon; forsiktighet bør derfor utvises dersom Rasilamlo gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### *Eldre personer (over 65 år)*

Det er begrenset erfaring med Rasilamlo, spesielt hos pasienter i alderen 75 år og eldre. Spesiell forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Rasilamlo hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Rasilamlo er kontraindisert hos barn fra fødsel til 2 år og bør av sikkerhetsmessige årsaker ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år på grunn av potensiell overeksponering av aliskiren (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2, og 5.3).

### Administrasjonsmåte

Oral bruk. Tablettene bør svelges hele sammen med litt vann. Rasilamlo bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Samtidig inntak med fruktjuice og/eller drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urtete) bør unngås (se pkt. 4.5).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre dihydropyridinderivater.
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av Rasilamlo og en ACE-hemmer eller en AII-reseptorantagonist er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk).
- Obstruksjon av utløpstraktus av venstre ventrikkle (f.eks. høygradig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.
- Barn fra fødsel til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Rasilamlo-behandlingen avbrytes (se pkt. 4.8).

Som for ethvert annet antihypertensivum kan uttalt blodtryksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom medføre hjerteinfarkt eller slag.

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

##### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt ved kombinasjon av legemidler som påvirker dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av aliskiren og en ACE-hemmer eller en AII-reseptorantagonist er derfor ikke anbefalt. Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

##### Hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt da de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Det er ingen tilgjengelige data på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ved bruk av aliskiren hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1).

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt som behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

##### Risiko for symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme etter behandlingsstart med Rasilamlo i følgende tilfeller:

- Pasienter med kraftig væskemangel eller pasienter med saltmangel (f.eks. de som får høye doser med diuretika) eller
- Samtidig bruk av aliskiren med andre midler som påvirker RAAS.

Væske- eller saltmangelen bør korrigeres før administrering av Rasilamlo, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking. I kortvarige, kontrollerte studier hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som ble behandlet med Rasilamlo, var forekomsten av hypotensjon lav (0,2 %).

##### Nedsatt nyrefunksjon

Aliskiren har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  eller  $1,70 \text{ mg/dl}$  hos kvinner og  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  eller  $2,00 \text{ mg/dl}$  hos menn og/eller estimert GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Rasilamlo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, bør det utvises forsiktighet når Rasilamlo gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Etter markedsføring er det sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

#### Nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt. Forsiktighet bør utvises når Rasilamlo gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Nyrearteri stenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Rasilamlo hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

#### Anafylaktiske reaksjoner og angioødem

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under behandling med aliskiren fra bruk etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.8). Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Fra bruk etter markedsføringstillatelse, har angioødem eller angioødemlignende reaksjoner blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.8).

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er disponert for hypersensitivitet.

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av anafylaktiske reaksjoner eller angioødem bør Rasilamlo seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Pasienten bør informeres om å rapportere ethvert tegn på allergiske reaksjoner, spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper eller tunge, til legen sin. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

### Pediatriisk populasjon

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-substrat, og det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent P-gp legemiddel-transportersystem. Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås (se pkt. 5.2 og 5.3). Rasilamlo er derfor kontraindisert hos barn fra fødsel til 2 år og bør ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år.

Begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelige fra en farmakokinetisk studie med aliskirenbehandling hos 39 hypertensive barn i alderen 6 til 18 år (se pkt. 4.8 og 5.2).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Informasjon om interaksjoner med Rasilamlo

Det er ikke utført noen interaksjonsstudier med Rasilamlo og andre legemidler. Informasjonen om interaksjoner med andre legemidler under dette punktet bygger derfor på det som er kjent for de individuelle virkestoffene.

Samtidig bruk av aliskiren og amlodipin hos friske frivillige gir ingen betydningsfull endring av farmakokinetisk eksponering (AUC) ved "steady-state" og maksimalkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) for noen av komponentene.

### Informasjon om interaksjoner med aliskiren

*Kontraindiserte (se pkt. 4.3)*

- *Potente P-gp-hemmere*

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 og 600 mg) øker  $C_{max}$  for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og  $C_{max}$  for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

*Ikke anbefalt (se pkt. 4.2)*

- *Fruktjuice og drikke inneholdende planteekstrakter*

Inntak av fruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og  $C_{max}$  for aliskiren. Samtidig inntak av grapefruktjuice med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Samtidig inntak av appelsin- eller eplejuice med aliskiren 150 mg resulterte henholdsvis i 62 % reduksjon eller 63 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at komponenter i fruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Rasilamlo tas sammen med fruktjuice. Effekten drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urtete) har på absorpsjonen av aliskiren er ikke studert. Komponenter med potensiale til å hemme organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren er imidlertid i stor grad tilstede i frukt, grønnsaker og mange andre planteprodukter. Derfor bør ikke drikke inneholdende planteekstrakter, inkludert urtete, inntas samtidig med Rasilamlo.

*Dobbel blokade av RAAS med aliskiren, AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere*

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

### *Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk*

#### *- P-gp-interaksjoner*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle (se pkt. 5.2). Rifampicin, som er en induktor av P-gp, reduserte aliskirens biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre indukere av P-gp (Johannesurt) kan redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Selv om dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-bindingssitet vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

#### *- Moderate P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen doubles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

#### *- Legemidler som påvirker nivået av serumkalium*

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre midler som kan øke kaliumnivået, heparin), kan medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig.

#### *- Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs)*

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. Videre kan samtidig bruk av aliskiren og NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av aliskiren og et NSAID krever dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

#### *- Furosemid og torasemid*

Samtidig oral administrering av aliskiren og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til aliskiren, men reduserte eksponeringen for furosemid med 20-30 % (effekten av aliskiren på furosemid administrert intramuskulært eller intravenøst har ikke blitt undersøkt). Etter multiple doser av furosemid (60 mg/dag) gitt samtidig med aliskiren (300 mg/dag) hos pasienter med hjertesvikt var natriumutskillelsen i urin og urinvolumet redusert med henholdsvis 31 % og 24 % under de første 4 timene, sammenlignet med furosemid alene. Gjennomsnittsvekten til pasienter som ble behandlet samtidig med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var høyere enn vekten til pasienter som ble behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Mindre endringer i farmakokinetikken og effekten til furosemid ble observert med aliskiren 150 mg/dag.

De tilgjengelige kliniske dataene tyder ikke på at høyere doser av torasemid ble brukt etter samtidig administrasjon med aliskiren. Det er kjent at renal utskillelse av torasemid er mediert av organiske-aniontransportere (OATer). Aliskiren utskilles i svært liten grad via nyrene, og kun 0,6 % av aliskirendosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering (se pkt. 5.2). Siden aliskiren er vist å være et substrat for det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1A2 (OATP1A2) (se interaksjon med organiske-aniontransporterende polypeptid (OATP)-hemmere), er det et potensial for at aliskiren kan redusere plasmaeksponeringen av torasemid ved å interferere med absorpsjonsprosessen.

Hos pasienter som behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid anbefales det derfor at effektene av furosemid eller torasemid monitoreres når behandling med furosemid, torasemid eller aliskiren innledes og justeres for å unngå endringer i ekstracellulært væskevolum og mulige tilfeller med væskeoverskudd (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

- *Interaksjoner med mat*

Måltider (lavt eller høyt fettinnhold) har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig (se pkt. 4.2). Tilgjengelige kliniske data antyder ikke en additiv effekt av ulike typer mat og/eller drikke, men potensialet for redusert biotilgjengelighet av aliskiren på grunn av denne additive effekten er ikke studert og kan derfor ikke utelukkes. Samtidig inntak av aliskiren og fruktjuice eller drikke inneholdende planteekstrakt, inkludert urtete, bør unngås.

*Ingen interaksjoner*

- Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

- Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin ( $\downarrow$ 28 %), amlodipin ( $\uparrow$ 29 %) eller cimetidin ( $\uparrow$ 19 %) ga mellom 20 % og 30 % endring i  $C_{\max}$  eller AUC for aliskiren. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og  $C_{\max}$  ved steady-state for aliskiren med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse legemidlene når de gis samtidig.

- Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med aliskiren.

- *CYP450-interaksjoner*

Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, inducerer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se andre P-gp-interaksjoner i pkt. 4.5).

- *P-gp-substrat eller svake hemmere*

Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) og aliskiren (300 mg) økte AUC og  $C_{\max}$  for aliskiren med 50 % ved "steady state". Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av aliskiren. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av aliskiren.

- *Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere*

Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med fruktjuice).



### Informasjon om amlodipininteraksjoner

#### Andre legemidlers innvirkning på amlodipin

##### *Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk*

##### - *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.

##### - *CYP3A4-induktorer*

Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.

##### - *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

##### - *Dantrolen (infusjon)*

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

#### Amlodipins effekter på andre legemidler

- Amlodipins blodtrykkssenkende effekt forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.

- Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

#### *Ingen interaksjoner*

- I kliniske interaksjonsstudier hadde amlodipin ingen innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Helsepersonell som forskriver Rasilamlo skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk under graviditet. Et bytte til en egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av planlagt graviditet ettersom Rasilamlo ikke skal brukes hos kvinner som planlegger graviditet.

### Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på RAAS skal ikke aliskiren brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Sikkerhet ved bruk av amlodipin under graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Reproduksjonsstudier hos rotter viste ingen toksisitet, med unntak av forlenget svangerskap og fødselsforløp ved doser som var 50 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose for mennesker (se pkt 5.3). Bruk hos gravide anbefales kun dersom det ikke finnes et sikrere behandlingsalternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Rasilamlo skal ikke brukes under første trimester av svangerskapet. Rasilamlo er kontraindisert i andre og tredje trimester (se pkt. 4.3).

Rasilamlo bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

#### Amming

Det er ukjent om aliskiren og/eller amlodipin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Aliskiren ble utskilt i melk hos ammende rotter.

Ettersom det er utilstrekkelig/begrenset informasjon om utskillelse av aliskiren og amlodipin i brystmelk hos mennesker eller dyr, kan en risiko for nyfødte/avkom ikke utelukkes. Rasilamlo er derfor ikke anbefalt hos kvinner som ammer.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Rasilamlo skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

Det er ingen kliniske data vedrørende fertilitet ved bruk av Rasilamlo.

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Fertilitet hos rotter var upåvirket ved aliskirendoser opptil 250 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ved kjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre periodevis ved inntak av Rasilamlo.

Amlodipin kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasientene som bruker amlodipin opplever svimmelhet, hodepine, fatigue eller kvalme kan deres reaksjonsevne være svekket.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsprofilen til Rasilamlo som presenteres nedenfor er basert på kliniske studier med Rasilamlo og den kjente sikkerhetsprofilen til de individuelle komponentene aliskiren og amlodipin. Sikkerhetsinformasjon for Rasilamlo hos pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset.

De hyppigste bivirkningene av Rasilamlo er hypotensjon og perifert ødem. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Rasilamlo (aliskiren og amlodipin) og inkludert i listen over bivirkninger i tabellformat kan inntreffe for Rasilamlo.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Bivirkningene er listet etter frekvens, med de hyppigste først og med følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene observert med Rasilamlo eller med monoterapi med en av eller begge komponentene er inkludert i tabellen under. For bivirkninger observert med mer enn en komponent av et kombinasjonspreparat, er de med høyest frekvens oppført i tabellen nedenfor.

<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært sjeldne	Leukopeni <sup>am</sup> , trombocytopeni <sup>am</sup>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner <sup>a</sup> , hypersensitivitetsreaksjoner <sup>a</sup>
Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner <sup>am</sup>
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært sjeldne	Hyperglykemi <sup>am</sup>
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Mindre vanlige	Søvnløshet <sup>am</sup> , stemningsleieforandringer (inkludert angst) <sup>am</sup> , depresjon <sup>am</sup>
Sjeldne	Forvirring <sup>am</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Somnolens <sup>am</sup> , hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen) <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Tremor <sup>am</sup> , smaksforstyrrelser <sup>am</sup> , synkope <sup>am</sup> , hypoestesi <sup>am</sup> , parestesi <sup>am</sup>
Svært sjeldne	Hypertoni <sup>am</sup> , perifer nevropati <sup>am</sup>
<b>Øyesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert dobbeltsyn) <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Mindre vanlige	Tinnitus <sup>am</sup>
Ikke kjent	Vertigo <sup>a</sup>
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige	Svimmelhet <sup>a,am</sup> , palpitasjoner <sup>a,am</sup> , perifert ødem <sup>c,a,am*</sup>
Svært sjeldne	Hjerteinfarkt <sup>am</sup> , arytmier (inkludert bradykardi, ventrikkeltakykardi, og atrieflimmer) <sup>am</sup>
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige	Flushing <sup>am</sup> , hypotensjon <sup>c,a,am</sup>
Svært sjeldne	Vaskulitt <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Mindre vanlige	Dyspné <sup>a,am</sup> , rhinitt <sup>am</sup> , hoste <sup>a,am</sup>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige	Diaré <sup>a</sup> , abdominalsmerter <sup>am</sup> , kvalme <sup>a,am</sup>
Mindre vanlige	Oppkast <sup>a,am</sup> , dyspepsi <sup>am</sup> , endret avføringsmønster (inkludert diaré og konstipasjon) <sup>am</sup> , munntørhet <sup>am</sup>
Svært sjeldne	Pankreatitt <sup>am</sup> , gastritt <sup>am</sup> , gingivalhyperplasi <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Svært sjeldne	Hepatitt <sup>a,am</sup> , gulsott <sup>a,am</sup> , forhøyede leverenzymer (ofte konsistent med kolestase) <sup>am</sup>
Ikke kjent	Leveresykdommer <sup>a,**</sup> , leversvikt <sup>a,***</sup>

<b>Hud og underhudssykdommer</b>	
Mindre vanlige	Alvorlige hudbivirkninger (SCARs) inkludert Stevens Johnson syndrom <sup>a</sup> , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) <sup>a</sup> , reaksjoner i orale slimhinner <sup>a</sup> , utslett <sup>a,am</sup> , pruritus <sup>a,am</sup> , urtikaria <sup>a,am</sup> , alopeci <sup>am</sup> , purpura <sup>am</sup> , hudavfarging <sup>am</sup> , hyperhidrose <sup>am</sup> , eksantem <sup>am</sup>
Sjeldne	Angioødem <sup>a</sup> , erytem <sup>a</sup>
Svært sjeldne	Erythema multiforme <sup>am</sup> , eksfoliativ dermatitt <sup>am</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>am</sup> , Quincke ødem <sup>am</sup> , fotosensitivitet <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Artralgi <sup>a,am</sup> , hevelser rundt anklene <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Myalgi <sup>am</sup> , muskelkramper <sup>am</sup> , rygg smerter <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Mindre vanlige	Akutt nyresvikt <sup>a</sup> , nedsatt nyrefunksjon <sup>a</sup> , vannlatingsforstyrrelser <sup>am</sup> , nokturi <sup>am</sup> , hyppigere vannlatingsfrekvens <sup>am</sup>
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Mindre vanlige	Impotens <sup>am</sup> , gynekomasti <sup>am</sup>
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Fatigue <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Brystsmerter <sup>am</sup> , asteni <sup>am</sup> , smerter <sup>am</sup> , sykdomsfølelse <sup>am</sup>
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige	Hyperkalemi <sup>a</sup>
Mindre vanlige	Forhøyede leverenzym <sup>a</sup> , vektøkning <sup>am</sup> , vektreduksjon <sup>am</sup>
Sjeldne	Nedsatt hemoglobin <sup>a</sup> , nedsatt hematokritt <sup>a</sup> , økt kreatinin i blod <sup>a</sup>
Ikke kjent	Hyponatremi <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Bivirkninger observert med Rasilamlo.

<sup>a</sup> Bivirkninger observert ved monoterapi med aliskiren.

<sup>am</sup> Bivirkninger observert ved monoterapi med amlodipin.

\* Perifert ødem er en kjent, doseavhengig bivirkning av amlodipin og har også blitt rapportert i forbindelse med aliskirenbehandling etter markedsføring. Den hyppigst rapporterte bivirkningen av Rasilamlo i kliniske studier var perifert ødem, som oppstod med en frekvens som var lavere enn eller lik frekvensen ved tilsvarende amlodipindoser, men hyppigere enn for aliskiren.

\*\* Isolerte tilfeller av leversykdom med kliniske symptomer og laboratorieprøver forenelig med markant nedsatt leverfunksjon.

\*\*\* Inkludert et tilfelle av "fulminant leversvikt" rapportert ved bruk etter markedsføring, og hvor en mulig sammenheng med aliskiren ikke kan utelukkes.

#### Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå med Rasilamlo, selv om de ikke ble observert i kliniske studier.

#### Aliskiren

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem har forekommet ved behandling med aliskiren.

I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (opphovning av ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av angioødem eller angioødemlignende reaksjoner ved samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister.

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en allergisk reaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) skal pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

#### *Laboratoriefunn*

I forbindelse med bruk av aliskiren i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde aliskiren ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, HDL ("high density lipoprotein")-kolesterol, fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokritt: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokritt (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen pga. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på RAAS, slik som ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

#### *Pediatrisk populasjon*

Basert på den begrensede mengden sikkerhetsdata som er tilgjengelig fra en farmakokinetikkstudie på aliskirenbehandling av 39 hypertensive barn i alderen 6-17 år, er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn antatt å være tilsvarende det som er sett hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-blokkere, er hodepine en vanlig bivirkning hos barn behandlet med aliskiren.

#### *Amlodipin*

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidalt syndrom er rapportert.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Det er ingen erfaring med overdosering av Rasilamlo. Det mest sannsynlige tegn på overdose med Rasilamlo er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren og amlodipin.

For aliskiren er det mest sannsynlige tegn på overdose hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren.

Tilgjengelige data for amlodipin tyder på at en kraftig overdose kan medføre uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og trolig forlenget systemisk hypotensjon opp mot og inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert for amlodipin.

### Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer med Rasilamlo bør støttende tiltak iverksettes.

Klinisk signifikant hypotensjon pga. overdosering med amlodipin krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon.

En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Magetømming kan være nyttig i enkelte tilfeller. Inntak av aktivt kull hos friske frivillige inntil to timer etter inntak av amlodipin 10 mg har vist seg å redusere absorpsjonshastigheten av amlodipin.

Ettersom amlodipin har høy grad av proteinbinding er det ikke sannsynlig at dialyse vil være nyttig.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, reninhemmere, ATC-kode: C09XA53

Rasilamlo kombinerer to antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere og amlodipin tilhører klassen kalsiumantagonister.

## Rasilamlo

Bruken av kombinert behandling med aliskiren og amlodipin skyldes at disse to legemidlene virker på forskjellige, men komplementære systemer som regulerer blodtrykket. Kalsiumkanalblokkere hemmer innstrømmingen av kalsium i vaskulær glatt muskulatur (muskelceller) i åreveggen, dermed forhindres sammentrekningen av glatte muskelceller og vasokonstriksjon. Reninhemmere undertrykker renins enzymatiske aktivitet og blokkerer dermed dannelsen av angiotensin II, det viktigste effektormolekylet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS). Angiotensin II forårsaker vasokonstriksjon og reabsorpsjon av natrium og vann. Amlodipin virker dermed direkte hemmende på vasokonstriksjon og reduserer vaskulær motstand, mens aliskiren også kan hemme vasokonstriksjon ved å kontrollere produksjonen av Ang II, men i tillegg forskyve vann- og natriumbalansen tilbake til det nivå som er nødvendig ved normotensive tilstander. Den kombinerte effekten av aliskiren og amlodipin på disse to sentrale blodtrykksregulerende faktorene (vasokonstriksjon og RAAS-medierte hypertensive effekter) resulterer i bedre antihypertensiv effekt enn det som sees ved monoterapi.

Rasilamlo ble undersøkt i en rekke aktiv- og placebokontrollerte studier og langtidsstudier som totalt inkluderte 5570 hypertensive pasienter med mild til moderat hypertensjon (diastolisk blodtrykk mellom 90 mmHg og 109 mmHg).

Administrering av Rasilamlo én gang daglig hos hypertensive pasienter som ikke var tilfredsstillende kontrollert ved bruk av monoterapi, gav doseavhengige, klinisk betydningsfulle reduksjoner av både systolisk og diastolisk blodtrykk.

Hos pasienter som ikke var tilfredsstillende kontrollert med enten aliskiren eller amlodipin gav Rasilamlo etter 1 uke større blodtrykksreduksjoner enn de respektive monoterapiene, og en nær maksimal effekt ble nådd etter fire ukers behandling.

I en studie på 820 randomiserte pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på behandling med aliskiren 300 mg, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykksreduksjon på 18,0/13,1 mmHg, noe som var statistisk signifikant større enn ved aliskiren 300 mg monoterapi. Kombinasjonsdosen 300 mg/5 mg viste også statistisk signifikant større blodtrykksreduksjon enn aliskiren 300 mg monoterapi. I en subgruppe på 584 pasienter gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin ytterligere gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykksreduksjon på henholdsvis 7,9/4,8 mmHg og 11,7/7,7 mmHg for styrkene 300/5 mg og 300/10 mg, sammenlignet med aliskiren 300 mg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i systolisk blodtrykk (SBP)  $\geq 10$  mmHg ved baseline eller endepunkt).

I en studie på 847 randomiserte pasienter, som ikke responderte tilfredsstillende på behandling med amlodipin 10 mg, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykksreduksjon på henholdsvis 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, som var statistisk signifikant større enn amlodipin 10 mg monoterapi. I en subgruppe på 549 pasienter gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin ytterligere gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykksreduksjon på henholdsvis 4,0/2,2 mmHg og 7,6/4,7 mmHg for styrkene 150/10 mg og 300/10 mg, sammenlignet med amlodipin 10 mg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i SBP  $\geq 10$  mmHg ved baseline eller endepunkt).

I en studie med 545 randomiserte pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på 5 mg amlodipin, gav kombinasjonen aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg en større blodtrykksreduksjon enn hos pasientene som kun stod på amlodipin 5 mg.

I en 8-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med parallelle grupper og faktorielt design, med 1688 randomiserte pasienter med mild til moderat hypertensjon gav Rasilamlobehandling ved doser fra 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg doseavhengig, klinisk betydningsfull gjennomsnittlig blodtrykksreduksjon (systolisk/diastolisk) i området mellom henholdsvis 20,6/14,0 mmHg og 23,9/16,5 mmHg, sammenlignet med 15,4/10,2 mmHg for aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg for amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg for placebo. Dette var en pasientpopulasjon med gjennomsnittlig blodtrykk på 157,3/99,7 mmHg ved baseline. Blodtrykksreduksjonen var statistisk signifikant versus placebo og aliskiren for samtlige doser. Blodtrykksreduksjon ved kombinasjonsbehandling ble opprettholdt gjennom hele det 24-timer lange doseringsintervallet. I en subgruppe på 1069 pasienter gav Rasilamlo gjennomsnittlige blodtrykksreduksjoner (systolisk/diastolisk) på mellom 20,6/13,6 mmHg og 24,2/17,3 mmHg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i SBP  $\geq$  10 mmHg ved baseline eller endepunkt).

Rasilamlos sikkerhet er undersøkt i studier med varighet på inntil ett år.

Rasilamlos effekt på kardiovaskulær totalmortalitet, kardiovaskulær morbiditet og målorganskade er for tiden ukjent.

Rasilamlo er gitt til flere enn 2800 pasienter i avsluttede kliniske studier, inkludert 372 pasienter i ett år eller lengre. Behandling med Rasilamlo ved doser opptil 300 mg/10 mg viste en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for de respektive monoterapiene. Bivirkningsforekomsten viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk tilhørighet. Det var ingen nye bivirkninger som oppstod spesifikt for Rasilamlo, i tillegg til de som allerede er kjente bivirkninger knyttet til de individuelle monoterapiene. I en dobbeltblind, randomisert placebokontrollert studie med 1688 pasienter med mild eller moderat hypertensjon, ble behandlingen avbrutt som følge av kliniske bivirkninger hos 1,7 % av pasientene som ble behandlet med Rasilamlo versus 1,5 % av pasientene som fikk placebo.

### Aliskiren

Aliskiren er en oralt aktiv, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren hypertensive pasienters PRA med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

### *Hypertensjon*

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med et gjennomsnittlig forhold mellom maksimal og minimal verdi for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Aliskiren har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med aliskiren monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.



Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Aliskiren hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når det ble gitt i tillegg til hydroklortiazid.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).

I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30 %  $\geq 75$  år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1 %) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med aliskiren alene. Hypotensjon var også mindre vanlig ( $< 1$  %) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren, i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirensgruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. De endelige resultatene fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensintervall: 0,987, 1,218, 2-sidet  $p=0,0787$ ). I tillegg ble det sett en økt forekomst av bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo (38,2 % versus 30,3 %). Spesielt var det økt forekomst av nyredysfunksjon (14,5 % versus 12,4 %), hyperkalemi (39,1 % versus 29,0 %), hypotensjon-relaterte tilfeller (19,9 % versus 16,3 %) og slagendepunkter (3,4 % versus 2,7 %). Den økte forekomsten av slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Tillegg av 150 mg aliskiren (økt til 300 mg hvis dette ble tolerert) til konvensjonell behandling ble vurdert i en dobbeltblindet placebokontrollert randomisert studie hos 1639 pasienter med redusert ejsjonsfraksjon, innlagt på sykehus for et tilfelle av akutt hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV) som var hemodynamisk stabile ved utgangsnivå. Primært endepunkt var kardiovaskulær død eller reinnleggelse på sykehus med hjertesvikt innen 6 måneder; sekundære endepunkter ble vurdert innen 12 måneder.

Studien viste ingen fordel av aliskiren når det ble lagt til standard behandling for akutt hjertesvikt og en økt risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med diabetes mellitus. Studieresultatene indikerte en ikke-signifikant effekt av aliskiren med en hazard ratio på 0,92 (95 % konfidensintervall: 0,76-1,12;  $p=0,41$ , aliskiren vs. placebo). Forskjellige effekter av behandling med aliskiren ble rapportert for total dødelighet innen 12 måneder avhengig av om pasienten hadde diabetes mellitus eller ikke. I undergruppen av pasienter med diabetes mellitus var hazard ratioen 1,64 i favør av placebo (95 % konfidensintervall: 1,15-2,33), mens i undergruppen uten diabetes var hazard ratioen 0,69 i favør av aliskiren (95 % konfidensintervall: 0,50-0,94);  $p$ -verdi for interaksjon = 0,0003. Økt forekomst av hyperkalemi (20,9 % versus 17,5 %), nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon (16,6 % versus 12,1 %) og lavt blodtrykk (17,1 % versus 12,6 %) ble observert i aliskirengruppen sammenliknet med placebo, og var høyere hos pasienter med diabetes.

Det er per i dag ukjent hvorvidt aliskiren har effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

Det finnes per i dag ingen langtidsdata på aliskirens effekt hos pasienter med hjertesvikt.

#### *Elektrofysiologi i hjertet*

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

#### Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasilamlo hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til bindingssteder for dihydropyridin og andre bindingssteder.

Sammentrekningene i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk. Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjerterefrekvens eller plasmakatekolaminnivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastrom uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjertefunksjon ved hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i hjerteindeks uten signifikant påvirkning av  $dP/dt$  eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumkanalblokkere. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær overledning hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer i elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Amlodipin har vist positive kliniske effekter hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumentert koronararteriesykdom.

#### *Bruk hos pasienter med hjertesvikt*

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

#### *Bruk hos pasienter med hypertensjon*

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (> 6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), forhøyet HDL-kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstre ventrikkel-hypertrofi, verifisert vha. elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), sigarettøyking (21,9 %).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rasilamlo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Aliskiren

#### *Absorpsjon*

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 85 % og AUC med 70 %. Måltid med lavt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 76 % og AUC<sub>0-tau</sub> med 67 % ved "steady state" hos hypertensive pasienter. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state-nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

#### *Transportmolekyler*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle.

### *Distribusjon*

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

### *Biotransformasjon og eliminasjon*

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

### *Linearitet*

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og  $C_{max}$  på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

### *Pediatrik populasjon*

I en farmakokinetisk studie på aliskirenbehandling av 39 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år som ble gitt daglige doser på 2 mg/kg eller 6 mg/kg aliskiren administrert som granulat (3,125 mg/tablett), var farmakokinetiske parametere tilsvarende som hos voksne. Resultatet av denne studien antydte ikke at alder, kroppsvekt eller kjønn har noen signifikant effekt på systemisk eksponering av aliskiren (se pkt. 4.2).

Resultater fra en in vitro MDR1 human vevsstudie antydte et alders- og vevsavhengig mønster for MDR1-(P-gp) transportermodning. En høy interindividuell variasjon av mRNA-ekspresjonsnivå ble observert (opptil 600 ganger). Hepatisk MDR1 mRNA-ekspresjon var statistisk lavere i prøver fra foster, nyfødte og spedbarn opptil 23 måneder.

Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås. Det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent MDR1 (P-gp)-system (se "Transportmolekyler" over og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3).

### Amlodipin

#### *Absorpsjon*

Etter oralt inntak av terapeutiske doser av amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64 % og 80 %. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

#### *Distribusjon*

Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive pasienter.

#### *Biotransformasjon og eliminasjon*

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90 %) til inaktive metabolitter i leveren, med 10 % uforandret amlodipin og 60 % metabolitter utskilt i urinen.

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager.

#### *Linearitet*

Amlodipin har lineær farmakokinetikk mellom det terapeutiske doseområdet 5 mg og 10 mg.

### Aliskiren/amlodipin

Etter oralt inntak av Rasilamlo, er median tid til maksimal plasmakonsentrasjon innen 3 timer for aliskiren og 8 timer for amlodipin. Hastigheten og graden av absorpsjon av Rasilamlo ved fastende forhold er omtrent som for aliskiren og amlodipin gitt som individuelle monoterapier. En bioekvivalensstudie ved inntak av et lett måltid er ikke utført for Rasilamlo.

Resultatene fra en studie på mateffekt hvor det ble gitt et standard måltid med høyt fettinnhold sammen med kombinasjonstabletten ved en dose på 300 mg/10 mg, viste at mat reduserer hastigheten og absorpsjonsgraden for aliskiren i kombinasjonstabletten i samme størrelsesorden som for aliskiren monoterapi. Som for monoterapiformuleringen hadde mat ingen effekt på amlodipins farmakokinetikk i kombinasjonstabletten.

### Pasientkarakteristika

#### *Aliskiren*

Aliskiren er et effektivt antihypertensivum til behandling én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

AUC er 50 % høyere hos eldre (> 65 år) enn hos yngre personer. Kjønn, vekt og etnisk tilhørighet har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken til aliskiren.

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og  $C_{max}$  for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av  $C_{max}$ , opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### *Amlodipin*

Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos eldre og yngre pasienter. Amlodipin clearance har en tendens til å falle hos eldre pasienter, noe som resulterer i økt AUC og eliminasjonshalveringstid. Økt AUC og eliminasjonshalveringstid hos pasienter med kongestiv hjertesvikt var som forventet for denne aldersgruppen i denne studien (se pkt. 4.4).

En studie av populasjonsfarmakokinetikk ble utført på 74 hypertensive barn i alderen 1 til 17 år (med 34 pasienter i alderen 6 til 12 år og 28 pasienter i alderen 13 til 17 år) som fikk mellom 1,25 og 20 mg amlodipin gitt en eller to ganger daglig. Hos barn i alderen 6 til 12 år og hos ungdom i alderen 13-17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time for gutter og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time for jenter. Det ble observert stor individuell variabilitet i eksponering. Data rapportert for barn under 6 år er begrenset.

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon.

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipin-clearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

#### Aliskiren

Karsinogent potensiale ble undersøkt i en 2-årig studie med rotter og en 6-måneders studie med transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et iritasjonspotensiale ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenitetsstudien med rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagent potensiale i *in vitro* og *in vivo* mutagenitetsstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo*-studier med rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale iritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

#### *Juvenile Dyrestudier*

En gjentatt dosetoksisitetsstudie ble utført hos juvenile rotter 8 dager etter fødsel med aliskirendoser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag i 4 uker. Høy akutt mortalitet (innen timer) og alvorlig morbiditet ble observert ved 100 og 300 mg/kg/dag (2,3 og 6,8 ganger maksimal anbefalt human dose basert på mg/m<sup>2</sup> hos en voksen pasient på 60 kg). Ingen dødsårsak ble fastslått og det inntraff uten tegn eller prodromalsymptomer. Forholdet mellom dødelig dose ved 100 mg/kg/dag og "nivået med ingen observerte bivirkninger" (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) ved 30 mg/kg/dag er uventet lavt.

En annen gjentatt dosetoksisitetsstudie ble utført i juvenile rotter 14 dager etter fødsel med aliskirendoser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag i 8 uker. Forsinket mortalitet ble observert ved 300 mg/kg/dag (8,5 ganger maksimalt anbefalt human dose basert på mg/m<sup>2</sup> hos en voksen pasient på 60 kg). Ingen dødsårsak ble fastslått.

For de juvenile rottene som overlevde ble ingen effekt på atferd eller reproduksjon observert.

Aliskireneksponering i plasma (AUC) hos 8 dager gamle rotter var nesten 4 ganger høyere enn den hos 14 dager gamle rotter ved 100 mg/kg/dag. Aliskireneksponering i plasma hos 14 dager gamle rotter var mellom 85- og 387 ganger høyere enn den hos 64 dager gamle voksne rotter.

En enkeltdosestudie ble utført i juvenile rotter i alderen 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dager etter fødsel. Ingen mortalitet eller signifikant toksisitet ble observert. Eksponeringen i plasma var omtrent 100 ganger høyere hos 14 dager gamle rotter og 3 ganger høyere hos 21 dager gamle rotter sammenlignet med voksne rotter.

En mekanismestudie ble utført for å undersøke forholdet mellom alder, aliskireneksponering og MDR1 og OATP2-ekspresjonsmodning hos rotter. Resultatet viste at utviklingsmessige endringer av aliskireneksponering samsvarte med ontogenesen til transportermodning i jejunum, lever, nyre og hjerne.

Farmakokinetikken til aliskiren ble evaluert hos rotter i alderen fra 8 til 28 dager etter intravenøs administrasjon av aliskiren 3 mg/kg. Clearance av aliskiren økte på en aldersavhengig måte. Clearance hos 8 eller 14 dager gamle rotter var lik, men ved disse alderene var clearance kun rundt 23 % av clearance hos 21 dager gamle rotter og 16 % av clearance hos 28 dager gamle rotter.

Disse studiene tyder på at overdreven aliskireneksponering (>400 ganger høyere hos 8 dager gamle rotter sammenlignet med voksne rotter) og høy akutt toksisitet hos juvenile rotter er forårsaket av umoden MDR1, noe som antyder at det er en potensiell risiko for overeksponering av aliskiren hos pediatriske pasienter med umodent MDR1 (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

### Amlodipin

Amlodipins sikkerhetsdata er godt etablert, både klinisk og preklinisk.

#### *Reproduksjonstoksitet*

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

#### *Svekkelse av fertilitet*

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger\* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

#### *Karsinogenitet, mutagenese*

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus tilsvarende\*, og for rotter dobbelt\* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen effekter relatert til legemidlet på verken gen- eller kromosomnivå.

\* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

### Rasilamlo

Prekliniske sikkerhetsstudier med rotter har vist at kombinasjonen av aliskiren og amlodipin er godt tolerert. Funnene fra 2- og 13-ukers toksisitetsstudier med rotter var i samsvar med funn ved administrering av aliskiren eller amlodipin alene. Det var ingen nye toksisitetsfunn eller økt toksisitet knyttet til noen av komponentene.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Krysspovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

#### Drasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Makrogol

Talkum

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

PVC/PCTFE – Alu blistere:

18 måneder

PA/Alu/PVC – Alu blistere:

18 måneder

### 6.4 Oppevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter

Multipakninger inneholdende 280 tabletter (20 pakninger på 14)

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 30, 90 tabletter

Endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56x1 tabletter

Multipakninger av endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98x1 tabletter (2 pakninger på 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 56 tabletter.

Multipakninger inneholdende 98 tabletter (2 pakninger på 49) og 280 tabletter (20 pakninger på 14)

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.



## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/686/001-014

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14 april 2011

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som besylat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul, konveks, oval tablett med en skåret kant, preget med "T7" på én side og "NVR" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Rasilamlo er indisert ved behandling av essensiell hypertensjon hos voksne pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med aliskiren eller amlodipin alene.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose Rasilamlo er én tablett daglig.

Den antihypertensive effekten er tilstede innen 1 uke og effekten er nær maksimalnivå etter ca. 4 uker. Dersom blodtrykket ikke er tilfredsstillende kontrollert etter 4 til 6 ukers behandling, kan dosen titreres opp til maksimalt 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosen bør individualiseres og justeres i henhold til pasientens kliniske respons.

Rasilamlo kan gis sammen med andre antihypertensiva med unntak av bruk i kombinasjon med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

#### *Dosering hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren eller amlodipin monoterapi*

Rasilamlo 150 mg/10 mg kan gis til pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med amlodipin 10 mg alene eller med Rasilamlo 150 mg/5 mg.

En pasient som har opplevd dosebegrensende bivirkninger ved bruk av én av komponentene alene, kan bytte til Rasilamlo med en lavere dose av den komponenten og oppnå tilsvarende blodtryksreduksjon.

Individuell dosetitrering med hver av de to komponentene kan anbefales før det foretas et bytte til den faste kombinasjonen. Et direkte bytte fra monoterapi til fast kombinasjon kan vurderes dersom det er klinisk hensiktsmessig og i tråd med ovennevnte doseringsanbefalinger.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Justering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se pkt. 4.4 og 5.2). Rasilamlo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Anbefalt dosering av amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke fastlagt. Farmakokinetikken til amlodipin har ikke vært studert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon; forsiktighet bør derfor utvises dersom Rasilamlo gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### *Eldre personer (over 65 år)*

Det er begrenset erfaring med Rasilamlo, spesielt hos pasienter i alderen 75 år og eldre. Spesiell forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Rasilamlo hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Rasilamlo er kontraindisert hos barn fra fødsel til 2 år og bør av sikkerhetsmessige årsaker ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år på grunn av potensiell overeksponering av aliskiren (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2, og 5.3).

### Administrasjonsmåte

Oral bruk. Tablettene bør svelges hele sammen med litt vann. Rasilamlo bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Samtidig inntak med fruktjuice og/eller drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urtete) bør unngås (se pkt. 4.5).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre dihydropyridinderivater.
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av Rasilamlo og en ACE-hemmer eller en AII-reseptorantagonist er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk).
- Obstruksjon av utløpstraktus av venstre ventrikel (f.eks. høygradig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.
- Barn fra fødsel til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Rasilamlo-behandlingen avbrytes (se pkt. 4.8).

Som for ethvert annet antihypertensivum kan uttalt blodtryksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom medføre hjerteinfarkt eller slag.

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

##### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt ved kombinasjon av legemidler som påvirker dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av aliskiren og en ACE-hemmer eller en AII-reseptorantagonist er derfor ikke anbefalt. Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåking av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

##### Hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt da de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Det er ingen tilgjengelige data på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ved bruk av aliskiren hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1).

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt som behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

##### Risiko for symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme etter behandlingsstart med Rasilamlo i følgende tilfeller:

- Pasienter med kraftig væskemangel eller pasienter med saltmangel (f.eks. de som får høye doser med diuretika) eller
- Samtidig bruk av aliskiren med andre midler som påvirker RAAS.

Væske- eller saltmangelen bør korrigeres før administrering av Rasilamlo, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking. I kortvarige, kontrollerte studier hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som ble behandlet med Rasilamlo, var forekomsten av hypotensjon lav (0,2 %).

##### Nedsatt nyrefunksjon

Aliskiren har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  eller  $1,70 \text{ mg/dl}$  hos kvinner og  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  eller  $2,00 \text{ mg/dl}$  hos menn og/eller estimert GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Rasilamlo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, bør det utvises forsiktighet når Rasilamlo gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Etter markedsføring er det sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

#### Nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt. Forsiktighet bør utvises når Rasilamlo gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Nyrearteristenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Rasilamlo hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteristenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteristenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

#### Anafylaktiske reaksjoner og angioødem

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under behandling med aliskiren fra bruk etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.8). Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevselser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Fra bruk etter markedsføringstillatelse, har angioødem eller angioødemlignende reaksjoner blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.8).

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er disponert for hypersensitivitet.

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av anafylaktiske reaksjoner eller angioødem bør Rasilamlo seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Pasienten bør informeres om å rapportere ethvert tegn på allergiske reaksjoner, spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevselser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper eller tunge, til legen sin. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

### Pediatrik populasjon

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-substrat, og det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent P-gp legemiddel-transportersystem. Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås (se pkt. 5.2 og 5.3). Rasilamlo er derfor kontraindisert hos barn fra fødsel til 2 år og bør ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år.

Begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelige fra en farmakokinetisk studie med aliskirenbehandling hos 39 hypertensive barn i alderen 6 til 18 år (se pkt. 4.8 og 5.2).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Informasjon om interaksjoner med Rasilamlo

Det er ikke utført noen interaksjonsstudier med Rasilamlo og andre legemidler. Informasjonen om interaksjoner med andre legemidler under dette punktet bygger derfor på det som er kjent for de individuelle virkestoffene.

Samtidig bruk av aliskiren og amlodipin hos friske frivillige gir ingen betydningsfull endring av farmakokinetisk eksponering (AUC) ved "steady-state" og maksimalkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) for noen av komponentene.

### Informasjon om interaksjoner med aliskiren

*Kontraindiserte (se pkt. 4.3)*

- *Potente P-gp-hemmere*

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 og 600 mg) øker  $C_{max}$  for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og  $C_{max}$  for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

*Ikke anbefalt (se pkt. 4.2)*

- *Fruktjuice og drikke inneholdende planteekstrakter*

Inntak av fruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og  $C_{max}$  for aliskiren. Samtidig inntak av grapefruktjuice med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Samtidig inntak av appelsin- eller eplejuice med aliskiren 150 mg resulterte henholdsvis i 62 % reduksjon eller 63 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at komponenter i fruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Rasilamlo tas sammen med fruktjuice. Effekten drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urtete) har på absorpsjonen av aliskiren er ikke studert. Komponenter med potensiale til å hemme organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren er imidlertid i stor grad tilstede i frukt, grønnsaker og mange andre planteprodukter. Derfor bør ikke drikke inneholdende planteekstrakter, inkludert urtete, inntas samtidig med Rasilamlo.

*Dobbel blokade av RAAS med aliskiren, AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere*

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

### *Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk*

#### *- P-gp-interaksjoner*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle (se pkt. 5.2). Rifampicin, som er en induktor av P-gp, reduserte aliskirens biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre indukere av P-gp (Johannesurt) kan redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Selv om dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-bindingssitet vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

#### *- Moderate P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen doubles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

#### *- Legemidler som påvirker nivået av serumkalium*

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre midler som kan øke kaliumnivået, heparin), kan medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig.

#### *- Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs)*

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. Videre kan samtidig bruk av aliskiren og NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av aliskiren og et NSAID krever dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

#### *- Furosemid og torasemid*

Samtidig oral administrering av aliskiren og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til aliskiren, men reduserte eksponeringen for furosemid med 20-30 % (effekten av aliskiren på furosemid administrert intramuskulært eller intravenøst har ikke blitt undersøkt). Etter multiple doser av furosemid (60 mg/dag) gitt samtidig med aliskiren (300 mg/dag) hos pasienter med hjertesvikt var natriumutskillelsen i urin og urinvolument redusert med henholdsvis 31 % og 24 % under de første 4 timene, sammenlignet med furosemid alene. Gjennomsnittsvekten til pasienter som ble behandlet samtidig med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var høyere enn vekten til pasienter som ble behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Mindre endringer i farmakokinetikken og effekten til furosemid ble observert med aliskiren 150 mg/dag.

De tilgjengelige kliniske dataene tyder ikke på at høyere doser av torasemid ble brukt etter samtidig administrasjon med aliskiren. Det er kjent at renal utskillelse av torasemid er mediert av organiske-aniontransportere (OATer). Aliskiren utskilles i svært liten grad via nyrene, og kun 0,6 % av aliskirendosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering (se pkt. 5.2). Siden aliskiren er vist å være et substrat for det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1A2 (OATP1A2) (se interaksjon med organiske-aniontransporterende polypeptid (OATP)-hemmere), er det et potensial for at aliskiren kan redusere plasmaeksponeringen av torasemid ved å interferere med absorpsjonsprosessen.

Hos pasienter som behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid anbefales det derfor at effektene av furosemid eller torasemid monitoreres når behandling med furosemid, torasemid eller aliskiren innledes og justeres for å unngå endringer i ekstracellulært væskevolum og mulige tilfeller med væskeoverskudd (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

- *Interaksjoner med mat*

Måltider (lavt eller høyt fettinnhold) har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig (se pkt. 4.2). Tilgjengelige kliniske data antyder ikke en additiv effekt av ulike typer mat og/eller drikke, men potensialet for redusert biotilgjengelighet av aliskiren på grunn av denne additive effekten er ikke studert og kan derfor ikke utelukkes. Samtidig inntak av aliskiren og fruktjuice eller drikke inneholdende planteekstrakt, inkludert urtete, bør unngås.

*Ingen interaksjoner*

- Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

- Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin ( $\downarrow$ 28 %), amlodipin ( $\uparrow$ 29 %) eller cimetidin ( $\uparrow$ 19 %) ga mellom 20 % og 30 % endring i  $C_{\max}$  eller AUC for aliskiren. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og  $C_{\max}$  ved steady-state for aliskiren med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse legemidlene når de gis samtidig.

- Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med aliskiren.

- *CYP450-interaksjoner*

Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren induserer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, induserer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se andre P-gp-interaksjoner i pkt. 4.5).

- *P-gp-substrat eller svake hemmere*

Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) og aliskiren (300 mg) økte AUC og  $C_{\max}$  for aliskiren med 50 % ved "steady state". Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av aliskiren. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av aliskiren.

- *Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere*

Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med fruktjuice).



### Informasjon om amlodipininteraksjoner

#### Andre legemidlers innvirkning på amlodipin

##### *Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk*

##### - *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.

##### - *CYP3A4-induktorer*

Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.

##### - *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykkssenkende effekt.

##### - *Dantrolen (infusjon)*

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

#### Amlodipins effekter på andre legemidler

- Amlodipins blodtrykkssenkende effekt forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.

- Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

#### *Ingen interaksjoner*

- I kliniske interaksjonsstudier hadde amlodipin ingen innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Helsepersonell som forskriver Rasilamlo skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk under graviditet. Et bytte til en egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av planlagt graviditet ettersom Rasilamlo ikke skal brukes hos kvinner som planlegger graviditet.

### Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på RAAS skal ikke aliskiren brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Sikkerhet ved bruk av amlodipin under graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Reproduksjonsstudier hos rotter viste ingen toksisitet, med unntak av forlenget svangerskap og fødselsforløp ved doser som var 50 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose for mennesker (se pkt 5.3). Bruk hos gravide anbefales kun dersom det ikke finnes et sikrere behandlingsalternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Rasilamlo skal ikke brukes under første trimester av svangerskapet. Rasilamlo er kontraindisert i andre og tredje trimester (se pkt. 4.3).

Rasilamlo bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

#### Amming

Det er ukjent om aliskiren og/eller amlodipin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Aliskiren ble utskilt i melk hos ammende rotter.

Ettersom det er utilstrekkelig/begrenset informasjon om utskillelse av aliskiren og amlodipin i brystmelk hos mennesker eller dyr, kan en risiko for nyfødte/avkom ikke utelukkes. Rasilamlo er derfor ikke anbefalt hos kvinner som ammer.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Rasilamlo skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

Det er ingen kliniske data vedrørende fertilitet ved bruk av Rasilamlo.

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Fertilitet hos rotter var upåvirket ved aliskirendoser opptil 250 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ved kjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre periodevis ved inntak av Rasilamlo.

Amlodipin kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasientene som bruker amlodipin opplever svimmelhet, hodepine, fatigue eller kvalme kan deres reaksjonsevne være svekket.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsprofilen til Rasilamlo som presenteres nedenfor er basert på kliniske studier med Rasilamlo og den kjente sikkerhetsprofilen til de individuelle komponentene aliskiren og amlodipin. Sikkerhetsinformasjon for Rasilamlo hos pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset.

De hyppigste bivirkningene av Rasilamlo er hypotensjon og perifert ødem. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Rasilamlo (aliskiren og amlodipin) og inkludert i listen over bivirkninger i tabellformat kan inntreffe for Rasilamlo.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Bivirkningene er listet etter frekvens, med de hyppigste først og med følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene observert med Rasilamlo eller med monoterapi med en av eller begge komponentene er inkludert i tabellen under. For bivirkninger observert med mer enn en komponent av et kombinasjonspreparat, er de med høyest frekvens oppført i tabellen nedenfor.

<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært sjeldne	Leukopeni <sup>am</sup> , trombocytopeni <sup>am</sup>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner <sup>a</sup> , hypersensitivitetsreaksjoner <sup>a</sup>
Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner <sup>am</sup>
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært sjeldne	Hyperglykemi <sup>am</sup>
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Mindre vanlige	Søvnløshet <sup>am</sup> , stemningsleieforandringer (inkludert angst) <sup>am</sup> , depresjon <sup>am</sup>
Sjeldne	Forvirring <sup>am</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Somnolens <sup>am</sup> , hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen) <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Tremor <sup>am</sup> , smaksforstyrrelser <sup>am</sup> , synkope <sup>am</sup> , hypoestesi <sup>am</sup> , parestesi <sup>am</sup>
Svært sjeldne	Hypertoni <sup>am</sup> , perifer nevropati <sup>am</sup>
<b>Øyesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert dobbeltsyn) <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Mindre vanlige	Tinnitus <sup>am</sup>
Ikke kjent	Vertigo <sup>a</sup>
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige	Svimmelhet <sup>a,am</sup> , palpitasjoner <sup>a,am</sup> , perifert ødem <sup>c,a,am*</sup>
Svært sjeldne	Hjerteinfarkt <sup>am</sup> , arytmi (inkludert bradykardi, ventrikkeltakykardi, og atrieflimmer) <sup>am</sup>
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige	Flushing <sup>am</sup> , hypotensjon <sup>c,a,am</sup>
Svært sjeldne	Vaskulitt <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Mindre vanlige	Dyspné <sup>a,am</sup> , rhinitt <sup>am</sup> , hoste <sup>a,am</sup>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige	Diaré <sup>a</sup> , abdominalsmerter <sup>am</sup> , kvalme <sup>a,am</sup>
Mindre vanlige	Oppkast <sup>a,am</sup> , dyspepsi <sup>am</sup> , endret avføringsmønster (inkludert diaré og konstipasjon) <sup>am</sup> , munntørrehet <sup>am</sup>
Svært sjeldne	Pankreatitt <sup>am</sup> , gastritt <sup>am</sup> , gingivalhyperplasi <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Svært sjeldne	Hepatitt <sup>a,am</sup> , gulsott <sup>a,am</sup> , forhøyede leverenzymer (ofte konsistent med kolestase) <sup>am</sup>
Ikke kjent	Leversykdommer <sup>a,**</sup> , leversvikt <sup>a,***</sup>

<b>Hud og underhudssykdommer</b>	
Mindre vanlige	Alvorlige hudbivirkninger (SCARs) inkludert Stevens Johnson syndrom <sup>a</sup> , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) <sup>a</sup> , reaksjoner i orale slimhinner <sup>a</sup> , utslett <sup>a,am</sup> , pruritus <sup>a,am</sup> , urtikaria <sup>a,am</sup> , alopesi <sup>am</sup> , purpura <sup>am</sup> , hudavfarging <sup>am</sup> , hyperhidrose <sup>am</sup> , eksantem <sup>am</sup>
Sjeldne	Angioødem <sup>a</sup> , erytem <sup>a</sup>
Svært sjeldne	Erythema multiforme <sup>am</sup> , eksfoliativ dermatitt <sup>am</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>am</sup> , Quincke ødem <sup>am</sup> , fotosensitivitet <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Artralgi <sup>a,am</sup> , hevelser rundt ankene <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Myalgi <sup>am</sup> , muskelkramper <sup>am</sup> , rygg smerter <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Mindre vanlige	Akutt nyresvikt <sup>a</sup> , nedsatt nyrefunksjon <sup>a</sup> , vannlatingsforstyrrelser <sup>am</sup> , nokturi <sup>am</sup> , hyppigere vannlatingsfrekvens <sup>am</sup>
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Mindre vanlige	Impotens <sup>am</sup> , gynekomasti <sup>am</sup>
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Fatigue <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Brystsmerter <sup>am</sup> , asteni <sup>am</sup> , smerter <sup>am</sup> , sykdomsfølelse <sup>am</sup>
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige	Hyperkalemi <sup>a</sup>
Mindre vanlige	Forhøyede leverenzzymer <sup>a</sup> , vektøkning <sup>am</sup> , vektreduksjon <sup>am</sup>
Sjeldne	Nedsatt hemoglobin <sup>a</sup> , nedsatt hematokritt <sup>a</sup> , økt kreatinin i blod <sup>a</sup>
Ikke kjent	Hyponatremi <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Bivirkninger observert med Rasilamlo.

<sup>a</sup> Bivirkninger observert ved monoterapi med aliskiren.

<sup>am</sup> Bivirkninger observert ved monoterapi med amlodipin.

\* Perifert ødem er en kjent, doseavhengig bivirkning av amlodipin og har også blitt rapportert i forbindelse med aliskirenbehandling etter markedsføring. Den hyppigst rapporterte bivirkningen av Rasilamlo i kliniske studier var perifert ødem, som oppstod med en frekvens som var lavere enn eller lik frekvensen ved tilsvarende amlodipindoser, men hyppigere enn for aliskiren.

\*\* Isolerte tilfeller av leversykdom med kliniske symptomer og laboratorieprøver forenelig med markant nedsatt leverfunksjon.

\*\*\* Inkludert et tilfelle av "fulminant leversvikt" rapportert ved bruk etter markedsføring, og hvor en mulig sammenheng med aliskiren ikke kan utelukkes.

#### Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå med Rasilamlo, selv om de ikke ble observert i kliniske studier.

#### Aliskiren

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem har forekommet ved behandling med aliskiren.

I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (opphovning av ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av angioødem eller angioødemlignende reaksjoner ved samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister.

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en allergisk reaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) skal pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

#### *Laboratoriefunn*

I forbindelse med bruk av aliskiren i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde aliskiren ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, HDL ("high density lipoprotein")-kolesterol, fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokritt: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokritt (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen pga. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på RAAS, slik som ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

#### *Pediatrisk populasjon*

Basert på den begrensede mengden sikkerhetsdata som er tilgjengelig fra en farmakokinetikkstudie på aliskirenbehandling av 39 hypertensive barn i alderen 6-17 år, er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn antatt å være tilsvarende det som er sett hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-blokkere, er hodepine en vanlig bivirkning hos barn behandlet med aliskiren.

#### *Amlodipin*

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidalt syndrom er rapportert.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Det er ingen erfaring med overdosering av Rasilamlo. Det mest sannsynlige tegn på overdose med Rasilamlo er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren og amlodipin.

For aliskiren er det mest sannsynlige tegn på overdose hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren.

Tilgjengelige data for amlodipin tyder på at en kraftig overdose kan medføre uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og trolig forlenget systemisk hypotensjon opp mot og inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert for amlodipin.

### Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer med Rasilamlo bør støttende tiltak iverksettes.

Klinisk signifikant hypotensjon pga. overdosering med amlodipin krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon.

En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Magetømming kan være nyttig i enkelte tilfeller. Inntak av aktivt kull hos friske frivillige inntil to timer etter inntak av amlodipin 10 mg har vist seg å redusere absorpsjonshastigheten av amlodipin.

Ettersom amlodipin har høy grad av proteinbinding er det ikke sannsynlig at dialyse vil være nyttig.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, reninhemmere, ATC-kode: C09XA53

Rasilamlo kombinerer to antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere og amlodipin tilhører klassen kalsiumantagonister.

## Rasilamlo

Bruken av kombinert behandling med aliskiren og amlodipin skyldes at disse to legemidlene virker på forskjellige, men komplementære systemer som regulerer blodtrykket. Kalsiumkanalblokkere hemmer innstrømmingen av kalsium i vaskulær glatt muskulatur (muskelceller) i åreveggen, dermed forhindres sammentrekningen av glatte muskelceller og vasokonstriksjon. Reninhemmere undertrykker renins enzymatiske aktivitet og blokkerer dermed dannelsen av angiotensin II, det viktigste effektormolekylet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS). Angiotensin II forårsaker vasokonstriksjon og reabsorpsjon av natrium og vann. Amlodipin virker dermed direkte hemmende på vasokonstriksjon og reduserer vaskulær motstand, mens aliskiren også kan hemme vasokonstriksjon ved å kontrollere produksjonen av Ang II, men i tillegg forskyve vann- og natriumbalansen tilbake til det nivå som er nødvendig ved normotensive tilstander. Den kombinerte effekten av aliskiren og amlodipin på disse to sentrale blodtryksregulerende faktorene (vasokonstriksjon og RAAS-medierte hypertensive effekter) resulterer i bedre antihypertensiv effekt enn det som sees ved monoterapi.

Rasilamlo ble undersøkt i en rekke aktiv- og placebokontrollerte studier og langtidsstudier som totalt inkluderte 5570 hypertensive pasienter med mild til moderat hypertensjon (diastolisk blodtrykk mellom 90 mmHg og 109 mmHg).

Administrering av Rasilamlo én gang daglig hos hypertensive pasienter som ikke var tilfredsstillende kontrollert ved bruk av monoterapi, gav doseavhengige, klinisk betydningsfulle reduksjoner av både systolisk og diastolisk blodtrykk.

Hos pasienter som ikke var tilfredsstillende kontrollert med enten aliskiren eller amlodipin gav Rasilamlo etter 1 uke større blodtryksreduksjoner enn de respektive monoterapiene, og en nær maksimal effekt ble nådd etter fire ukers behandling.

I en studie på 820 randomiserte pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på behandling med aliskiren 300 mg, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på 18,0/13,1 mmHg, noe som var statistisk signifikant større enn ved aliskiren 300 mg monoterapi. Kombinasjonsdosen 300 mg/5 mg viste også statistisk signifikant større blodtryksreduksjon enn aliskiren 300 mg monoterapi. I en subgruppe på 584 pasienter gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin ytterligere gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på henholdsvis 7,9/4,8 mmHg og 11,7/7,7 mmHg for styrkene 300/5 mg og 300/10 mg, sammenlignet med aliskiren 300 mg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i systolisk blodtrykk (SBP)  $\geq 10$  mmHg ved baseline eller endepunkt).

I en studie på 847 randomiserte pasienter, som ikke responderte tilfredsstillende på behandling med amlodipin 10 mg, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på henholdsvis 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, som var statistisk signifikant større enn amlodipin 10 mg monoterapi. I en subgruppe på 549 pasienter gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin ytterligere gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på henholdsvis 4,0/2,2 mmHg og 7,6/4,7 mmHg for styrkene 150/10 mg og 300/10 mg, sammenlignet med amlodipin 10 mg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i SBP  $\geq 10$  mmHg ved baseline eller endepunkt).

I en studie med 545 randomiserte pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på 5 mg amlodipin, gav kombinasjonen aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg en større blodtryksreduksjon enn hos pasientene som kun stod på amlodipin 5 mg.

I en 8-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med parallelle grupper og faktorielt design, med 1688 randomiserte pasienter med mild til moderat hypertensjon gav Rasilamlobehandling ved doser fra 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg doseavhengig, klinisk betydningsfull gjennomsnittlig blodtrykksreduksjon (systolisk/diastolisk) i området mellom henholdsvis 20,6/14,0 mmHg og 23,9/16,5 mmHg, sammenlignet med 15,4/10,2 mmHg for aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg for amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg for placebo. Dette var en pasientpopulasjon med gjennomsnittlig blodtrykk på 157,3/99,7 mmHg ved baseline. Blodtrykksreduksjonen var statistisk signifikant versus placebo og aliskiren for samtlige doser. Blodtrykksreduksjon ved kombinasjonsbehandling ble opprettholdt gjennom hele det 24-timer lange doseringsintervallet. I en subgruppe på 1069 pasienter gav Rasilamlo gjennomsnittlige blodtrykksreduksjoner (systolisk/diastolisk) på mellom 20,6/13,6 mmHg og 24,2/17,3 mmHg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i SBP  $\geq$  10 mmHg ved baseline eller endepunkt).

Rasilamlos sikkerhet er undersøkt i studier med varighet på inntil ett år.

Rasilamlos effekt på kardiovaskulær totalmortalitet, kardiovaskulær morbiditet og målorganskade er for tiden ukjent.

Rasilamlo er gitt til flere enn 2800 pasienter i avsluttede kliniske studier, inkludert 372 pasienter i ett år eller lengre. Behandling med Rasilamlo ved doser opptil 300 mg/10 mg viste en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for de respektive monoterapiene. Bivirkningsforekomsten viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk tilhørighet. Det var ingen nye bivirkninger som oppstod spesifikt for Rasilamlo, i tillegg til de som allerede er kjente bivirkninger knyttet til de individuelle monoterapiene. I en dobbeltblind, randomisert placebokontrollert studie med 1688 pasienter med mild eller moderat hypertensjon, ble behandlingen avbrutt som følge av kliniske bivirkninger hos 1,7 % av pasientene som ble behandlet med Rasilamlo versus 1,5 % av pasientene som fikk placebo.

### Aliskiren

Aliskiren er en oralt aktiv, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren hypertensive pasienters PRA med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

### *Hypertensjon*

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med et gjennomsnittlig forhold mellom maksimal og minimal verdi for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Aliskiren har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med aliskiren monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.



Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Aliskiren hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når det ble gitt i tillegg til hydroklortiazid.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).

I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30 %  $\geq 75$  år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1 %) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med aliskiren alene. Hypotensjon var også mindre vanlig ( $< 1$  %) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren, i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirengruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller  $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. De endelige resultatene fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensintervall: 0,987, 1,218, 2-sidet  $p=0,0787$ ). I tillegg ble det sett en økt forekomst av bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo (38,2 % versus 30,3 %). Spesielt var det økt forekomst av nyredysfunksjon (14,5 % versus 12,4 %), hyperkalemi (39,1 % versus 29,0 %), hypotensjon-relaterte tilfeller (19,9 % versus 16,3 %) og slagendepunkter (3,4 % versus 2,7 %). Den økte forekomsten av slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Tillegg av 150 mg aliskiren (økt til 300 mg hvis dette ble tolerert) til konvensjonell behandling ble vurdert i en dobbeltblindet placebokontrollert randomisert studie hos 1639 pasienter med redusert ejsjonsfraksjon, innlagt på sykehus for et tilfelle av akutt hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV) som var hemodynamisk stabile ved utgangsnivå. Primært endepunkt var kardiovaskulær død eller reinnleggelse på sykehus med hjertesvikt innen 6 måneder; sekundære endepunkter ble vurdert innen 12 måneder.

Studien viste ingen fordel av aliskiren når det ble lagt til standard behandling for akutt hjertesvikt og en økt risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med diabetes mellitus. Studieresultatene indikerte en ikke-signifikant effekt av aliskiren med en hazard ratio på 0,92 (95 % konfidensintervall: 0,76-1,12;  $p=0,41$ , aliskiren vs. placebo). Forskjellige effekter av behandling med aliskiren ble rapportert for total dødelighet innen 12 måneder avhengig av om pasienten hadde diabetes mellitus eller ikke. I undergruppen av pasienter med diabetes mellitus var hazard ratioen 1,64 i favør av placebo (95 % konfidensintervall: 1,15-2,33), mens i undergruppen uten diabetes var hazard ratioen 0,69 i favør av aliskiren (95 % konfidensintervall: 0,50-0,94);  $p$ -verdi for interaksjon = 0,0003. Økt forekomst av hyperkalemi (20,9 % versus 17,5 %), nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon (16,6 % versus 12,1 %) og lavt blodtrykk (17,1 % versus 12,6 %) ble observert i aliskirengruppen sammenliknet med placebo, og var høyere hos pasienter med diabetes.

Det er per i dag ukjent hvorvidt aliskiren har effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

Det finnes per i dag ingen langtidsdata på aliskirens effekt hos pasienter med hjertesvikt.

#### *Elektrofysiologi i hjertet*

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

#### Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasilamlo hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til bindingssteder for dihydropyridin og andre bindingssteder.

Sammentrekningene i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk. Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjerterefrekvens eller plasmakatekolaminnivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastrom uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjertefunksjon ved hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i hjerteindeks uten signifikant påvirkning av  $dP/dt$  eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumkanalblokkere. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær overledning hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer i elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Amlodipin har vist positive kliniske effekter hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumentert koronararteriesykdom.

#### *Bruk hos pasienter med hjertesvikt*

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

#### *Bruk hos pasienter med hypertensjon*

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (> 6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), forhøyet HDL-kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstre ventrikkel-hypertrofi, verifisert vha. elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), sigarettøyking (21,9 %).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rasilamlo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Aliskiren

#### *Absorpsjon*

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 85 % og AUC med 70 %. Måltid med lavt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 76 % og AUC<sub>0-tau</sub> med 67 % ved "steady state" hos hypertensive pasienter. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state-nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

#### *Transportmolekyler*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle.

### *Distribusjon*

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

### *Biotransformasjon og eliminasjon*

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

### *Linearitet*

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og  $C_{max}$  på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

### *Pediatrik populasjon*

I en farmakokinetisk studie på aliskirenbehandling av 39 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år som ble gitt daglige doser på 2 mg/kg eller 6 mg/kg aliskiren administrert som granulat (3,125 mg/tablett), var farmakokinetiske parametere tilsvarende som hos voksne. Resultatet av denne studien antydte ikke at alder, kroppsvekt eller kjønn har noen signifikant effekt på systemisk eksponering av aliskiren (se pkt. 4.2).

Resultater fra en in vitro MDR1 human vevsstudie antydte et alders- og vevsavhengig mønster for MDR1-(P-gp) transportermodning. En høy interindividuell variasjon av mRNA-ekspresjonsnivå ble observert (opptil 600 ganger). Hepatisk MDR1 mRNA-ekspresjon var statistisk lavere i prøver fra foster, nyfødte og spedbarn opptil 23 måneder.

Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås. Det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent MDR1 (P-gp)-system (se "Transportmolekyler" over og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3).

### Amlodipin

#### *Absorpsjon*

Etter oralt inntak av terapeutiske doser av amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64 % og 80 %. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

#### *Distribusjon*

Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive pasienter.

#### *Biotransformasjon og eliminasjon*

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90 %) til inaktive metabolitter i leveren, med 10 % uforandret amlodipin og 60 % metabolitter utskilt i urinen.

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager.

#### *Linearitet*

Amlodipin har lineær farmakokinetikk mellom det terapeutiske doseområdet 5 mg og 10 mg.

### Aliskiren/amlodipin

Etter oralt inntak av Rasilamlo, er median tid til maksimal plasmakonsentrasjon innen 3 timer for aliskiren og 8 timer for amlodipin. Hastigheten og graden av absorpsjon av Rasilamlo ved fastende forhold er omtrent som for aliskiren og amlodipin gitt som individuelle monoterapier. En bioekvivalensstudie ved inntak av et lett måltid er ikke utført for Rasilamlo.

Resultatene fra en studie på mateffekt hvor det ble gitt et standard måltid med høyt fettinnhold sammen med kombinasjonstabletten ved en dose på 300 mg/10 mg, viste at mat reduserer hastigheten og absorpsjonsgraden for aliskiren i kombinasjonstabletten i samme størrelsesorden som for aliskiren monoterapi. Som for monoterapiformuleringen hadde mat ingen effekt på amlodipins farmakokinetikk i kombinasjonstabletten.

### Pasientkarakteristika

#### *Aliskiren*

Aliskiren er et effektivt antihypertensivum til behandling én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

AUC er 50 % høyere hos eldre (> 65 år) enn hos yngre personer. Kjønn, vekt og etnisk tilhørighet har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken til aliskiren.

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og  $C_{max}$  for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av  $C_{max}$ , opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### *Amlodipin*

Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos eldre og yngre pasienter. Amlodipin clearance har en tendens til å falle hos eldre pasienter, noe som resulterer i økt AUC og eliminasjonshalveringstid. Økt AUC og eliminasjonshalveringstid hos pasienter med kongestiv hjertesvikt var som forventet for denne aldersgruppen i denne studien (se pkt. 4.4).

En studie av populasjonsfarmakokinetikk ble utført på 74 hypertensive barn i alderen 1 til 17 år (med 34 pasienter i alderen 6 til 12 år og 28 pasienter i alderen 13 til 17 år) som fikk mellom 1,25 og 20 mg amlodipin gitt en eller to ganger daglig. Hos barn i alderen 6 til 12 år og hos ungdom i alderen 13-17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time for gutter og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time for jenter. Det ble observert stor individuell variabilitet i eksponering. Data rapportert for barn under 6 år er begrenset.

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon.

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipin-clearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

#### Aliskiren

Karsinogent potensiale ble undersøkt i en 2-årig studie med rotter og en 6-måneders studie med transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et iritasjonspotensiale ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenitetsstudien med rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagent potensiale i *in vitro* og *in vivo* mutagenitetsstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo*-studier med rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale iritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

#### *Juvenile Dyrestudier*

En gjentatt dosetoksisitetsstudie ble utført hos juvenile rotter 8 dager etter fødsel med aliskirendoser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag i 4 uker. Høy akutt mortalitet (innen timer) og alvorlig morbiditet ble observert ved 100 og 300 mg/kg/dag (2,3 og 6,8 ganger maksimal anbefalt human dose basert på mg/m<sup>2</sup> hos en voksen pasient på 60 kg). Ingen dødsårsak ble fastslått og det inntraff uten tegn eller prodromalsymptomer. Forholdet mellom dødelig dose ved 100 mg/kg/dag og "nivået med ingen observerte bivirkninger" (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) ved 30 mg/kg/dag er uventet lavt.

En annen gjentatt dosetoksisitetsstudie ble utført i juvenile rotter 14 dager etter fødsel med aliskirendoser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag i 8 uker. Forsinket mortalitet ble observert ved 300 mg/kg/dag (8,5 ganger maksimalt anbefalt human dose basert på mg/m<sup>2</sup> hos en voksen pasient på 60 kg). Ingen dødsårsak ble fastslått.

For de juvenile rottene som overlevde ble ingen effekt på atferd eller reproduksjon observert.

Aliskireneksponering i plasma (AUC) hos 8 dager gamle rotter var nesten 4 ganger høyere enn den hos 14 dager gamle rotter ved 100 mg/kg/dag. Aliskireneksponering i plasma hos 14 dager gamle rotter var mellom 85- og 387 ganger høyere enn den hos 64 dager gamle voksne rotter.

En enkeltdosestudie ble utført i juvenile rotter i alderen 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dager etter fødsel. Ingen mortalitet eller signifikant toksisitet ble observert. Eksponeringen i plasma var omtrent 100 ganger høyere hos 14 dager gamle rotter og 3 ganger høyere hos 21 dager gamle rotter sammenlignet med voksne rotter.

En mekanismestudie ble utført for å undersøke forholdet mellom alder, aliskireneksponering og MDR1 og OATP2-ekspressjonsmodning hos rotter. Resultatet viste at utviklingsmessige endringer av aliskireneksponering samsvarte med ontogenesen til transportermodning i jejunum, lever, nyre og hjerne.

Farmakokinetikken til aliskiren ble evaluert hos rotter i alderen fra 8 til 28 dager etter intravenøs administrasjon av aliskiren 3 mg/kg. Clearance av aliskiren økte på en aldersavhengig måte. Clearance hos 8 eller 14 dager gamle rotter var lik, men ved disse alderene var clearance kun rundt 23 % av clearance hos 21 dager gamle rotter og 16 % av clearance hos 28 dager gamle rotter.

Disse studiene tyder på at overdreven aliskireneksponering (>400 ganger høyere hos 8 dager gamle rotter sammenlignet med voksne rotter) og høy akutt toksisitet hos juvenile rotter er forårsaket av umoden MDR1, noe som antyder at det er en potensiell risiko for overeksponering av aliskiren hos pediatriske pasienter med umodent MDR1 (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

### Amlodipin

Amlodipins sikkerhetsdata er godt etablert, både klinisk og preklinisk.

#### *Reproduksjonstoksitet*

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

#### *Svekkelse av fertilitet*

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger\* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikkelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

#### *Karsinogenitet, mutagenese*

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus tilsvarende\*, og for rotter dobbelt\* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen effekter relatert til legemidlet på verken gen- eller kromosomnivå.

\* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

### Rasilamlo

Prekliniske sikkerhetsstudier med rotter har vist at kombinasjonen av aliskiren og amlodipin er godt tolerert. Funnene fra 2- og 13-ukers toksisitetsstudier med rotter var i samsvar med funn ved administrering av aliskiren eller amlodipin alene. Det var ingen nye toksisitetsfunn eller økt toksisitet knyttet til noen av komponentene.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Krysspovidon  
Povidon  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri

#### Drasjering

Hypromellose  
Titandioksid (E171)  
Makrogol  
Talkum  
Jernoksid, gult (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

PVC/PCTFE – Alu blistere:  
18 måneder

PA/Alu/PVC – Alu blistere:  
18 måneder

### **6.4 Oppevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:  
Enkeltpakning inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter  
Multipakninger inneholdende 280 tabletter (20 pakninger på 14)

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:  
Enkeltpakning inneholdende 30, 90 tabletter  
Endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56x1 tabletter  
Multipakninger av endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98x1 tabletter  
(2 pakninger på 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:  
Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 56 tabletter.  
Multipakninger inneholdende 98 tabletter (2 pakninger på 49) og 280 tabletter (20 pakninger på 14)

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.



**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/686/015-028

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14 april 2011

Dato for siste fornyelse:

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som besylat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Mørk gul, konveks, oval tablett med en skåret kant, preget med "T11" på én side og "NVR" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Rasilamlo er indisert ved behandling av essensiell hypertensjon hos voksne pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med aliskiren eller amlodipin alene.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose Rasilamlo er én tablett daglig.

Den antihypertensive effekten er tilstede innen 1 uke og effekten er nær maksimalnivå etter ca. 4 uker. Dersom blodtrykket ikke er tilfredsstillende kontrollert etter 4 til 6 ukers behandling, kan dosen titreres opp til maksimalt 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosen bør individualiseres og justeres i henhold til pasientens kliniske respons.

Rasilamlo kan gis sammen med andre antihypertensiva med unntak av bruk i kombinasjon med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

#### *Dosering hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren eller amlodipin monoterapi*

Rasilamlo 300 mg/5 mg kan gis til pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med aliskiren 300 mg alene eller med Rasilamlo 150 mg/5 mg.

En pasient som har opplevd dosebegrensende bivirkninger ved bruk av én av komponentene alene, kan bytte til Rasilamlo med en lavere dose av den komponenten og oppnå tilsvarende blodtrykksreduksjon.

Individuell dosetitrering med hver av de to komponentene kan anbefales før det foretas et bytte til den faste kombinasjonen. Et direkte bytte fra monoterapi til fast kombinasjon kan vurderes dersom det er klinisk hensiktsmessig og i tråd med ovennevnte doseringsanbefalinger.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Justering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se pkt. 4.4 og 5.2). Rasilamlo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Anbefalt dosering av amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke fastlagt. Farmakokinetikken til amlodipin har ikke vært studert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon; forsiktighet bør derfor utvises dersom Rasilamlo gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### *Eldre personer (over 65 år)*

Det er begrenset erfaring med Rasilamlo, spesielt hos pasienter i alderen 75 år og eldre. Spesiell forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Rasilamlo hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Rasilamlo er kontraindisert hos barn fra fødsel til 2 år og bør av sikkerhetsmessige årsaker ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år på grunn av potensiell overeksponering av aliskiren (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2, og 5.3).

### Administrasjonsmåte

Oral bruk. Tablettene bør svelges hele sammen med litt vann. Rasilamlo bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Samtidig inntak med fruktjuice og/eller drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urtete) bør unngås (se pkt. 4.5).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre dihydropyridinderivater.
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av Rasilamlo og en ACE-hemmer eller en AII-reseptorantagonist er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk).
- Obstruksjon av utløpstraktus av venstre ventrikel (f.eks. høygradig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.
- Barn fra fødsel til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Rasilamlo-behandlingen avbrytes (se pkt. 4.8).

Som for ethvert annet antihypertensivum kan uttalt blodtryksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom medføre hjerteinfarkt eller slag.

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

##### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt ved kombinasjon av legemidler som påvirker dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av aliskiren og en ACE-hemmer eller en AII-reseptorantagonist er derfor ikke anbefalt. Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåking av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

##### Hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt da de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Det er ingen tilgjengelige data på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ved bruk av aliskiren hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1).

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt som behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

##### Risiko for symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme etter behandlingsstart med Rasilamlo i følgende tilfeller:

- Pasienter med kraftig væskemangel eller pasienter med saltmangel (f.eks. de som får høye doser med diuretika) eller
- Samtidig bruk av aliskiren med andre midler som påvirker RAAS.

Væske- eller saltmangelen bør korrigeres før administrering av Rasilamlo, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking. I kortvarige, kontrollerte studier hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som ble behandlet med Rasilamlo, var forekomsten av hypotensjon lav (0,2 %).

##### Nedsatt nyrefunksjon

Aliskiren har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  eller  $1,70 \text{ mg/dl}$  hos kvinner og  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  eller  $2,00 \text{ mg/dl}$  hos menn og/eller estimert GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Rasilamlo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, bør det utvises forsiktighet når Rasilamlo gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Etter markedsføring er det sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

#### Nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt. Forsiktighet bør utvises når Rasilamlo gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Nyrearteri stenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Rasilamlo hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

#### Anafylaktiske reaksjoner og angioødem

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under behandling med aliskiren fra bruk etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.8). Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Fra bruk etter markedsføringstillatelse, har angioødem eller angioødemlignende reaksjoner blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.8).

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er disponert for hypersensitivitet.

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av anafylaktiske reaksjoner eller angioødem bør Rasilamlo seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Pasienten bør informeres om å rapportere ethvert tegn på allergiske reaksjoner, spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper eller tunge, til legen sin. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynx bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

### Pediatrik populasjon

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-substrat, og det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent P-gp legemiddel-transportersystem. Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås (se pkt. 5.2 og 5.3). Rasilamlo er derfor kontraindisert hos barn fra fødsel til 2 år og bør ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år.

Begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelige fra en farmakokinetisk studie med aliskirenbehandling hos 39 hypertensive barn i alderen 6 til 18 år (se pkt. 4.8 og 5.2).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Informasjon om interaksjoner med Rasilamlo

Det er ikke utført noen interaksjonsstudier med Rasilamlo og andre legemidler. Informasjonen om interaksjoner med andre legemidler under dette punktet bygger derfor på det som er kjent for de individuelle virkestoffene.

Samtidig bruk av aliskiren og amlodipin hos friske frivillige gir ingen betydningsfull endring av farmakokinetisk eksponering (AUC) ved "steady-state" og maksimalkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) for noen av komponentene.

### Informasjon om interaksjoner med aliskiren

*Kontraindiserte (se pkt. 4.3)*

- *Potente P-gp-hemmere*

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 og 600 mg) øker  $C_{max}$  for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og  $C_{max}$  for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

*Ikke anbefalt (se pkt. 4.2)*

- *Fruktjuice og drikke inneholdende planteekstrakter*

Inntak av fruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og  $C_{max}$  for aliskiren. Samtidig inntak av grapefruktjuice med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Samtidig inntak av appelsin- eller eplejuice med aliskiren 150 mg resulterte henholdsvis i 62 % reduksjon eller 63 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at komponenter i fruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Rasilamlo tas sammen med fruktjuice. Effekten drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urtete) har på absorpsjonen av aliskiren er ikke studert. Komponenter med potensiale til å hemme organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren er imidlertid i stor grad tilstede i frukt, grønnsaker og mange andre planteprodukter. Derfor bør ikke drikke inneholdende planteekstrakter, inkludert urtete, inntas samtidig med Rasilamlo.

*Dobbel blokade av RAAS med aliskiren, AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere*

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

### *Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk*

#### *- P-gp-interaksjoner*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle (se pkt. 5.2). Rifampicin, som er en induktor av P-gp, reduserte aliskirens biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre indukere av P-gp (Johannesurt) kan redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Selv om dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-bindingssitet vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

#### *- Moderate P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen dobles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

#### *- Legemidler som påvirker nivået av serumkalium*

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre midler som kan øke kaliumnivået, heparin), kan medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig.

#### *- Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs)*

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. Videre kan samtidig bruk av aliskiren og NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av aliskiren og et NSAID krever dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

#### *- Furosemid og torasemid*

Samtidig oral administrering av aliskiren og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til aliskiren, men reduserte eksponeringen for furosemid med 20-30 % (effekten av aliskiren på furosemid administrert intramuskulært eller intravenøst har ikke blitt undersøkt). Etter multiple doser av furosemid (60 mg/dag) gitt samtidig med aliskiren (300 mg/dag) hos pasienter med hjertesvikt var natriumutskillelsen i urin og urinvolumet redusert med henholdsvis 31 % og 24 % under de første 4 timene, sammenlignet med furosemid alene. Gjennomsnittsvekten til pasienter som ble behandlet samtidig med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var høyere enn vekten til pasienter som ble behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Mindre endringer i farmakokinetikken og effekten til furosemid ble observert med aliskiren 150 mg/dag.

De tilgjengelige kliniske dataene tyder ikke på at høyere doser av torasemid ble brukt etter samtidig administrasjon med aliskiren. Det er kjent at renal utskillelse av torasemid er mediert av organiske-aniontransportere (OATer). Aliskiren utskilles i svært liten grad via nyrene, og kun 0,6 % av aliskirendosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering (se pkt. 5.2). Siden aliskiren er vist å være et substrat for det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1A2 (OATP1A2) (se interaksjon med organiske-aniontransporterende polypeptid (OATP)-hemmere), er det et potensial for at aliskiren kan redusere plasmaeksponeringen av torasemid ved å interferere med absorpsjonsprosessen.

Hos pasienter som behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid anbefales det derfor at effektene av furosemid eller torasemid monitoreres når behandling med furosemid, torasemid eller aliskiren innledes og justeres for å unngå endringer i ekstracellulært væskevolum og mulige tilfeller med væskeoverskudd (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

- *Interaksjoner med mat*

Måltider (lavt eller høyt fettinnhold) har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig (se pkt. 4.2). Tilgjengelige kliniske data antyder ikke en additiv effekt av ulike typer mat og/eller drikke, men potensialet for redusert biotilgjengelighet av aliskiren på grunn av denne additive effekten er ikke studert og kan derfor ikke utelukkes. Samtidig inntak av aliskiren og fruktjuice eller drikke inneholdende planteekstrakt, inkludert urtete, bør unngås.

*Ingen interaksjoner*

- Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

- Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin ( $\downarrow$ 28 %), amlodipin ( $\uparrow$ 29 %) eller cimetidin ( $\uparrow$ 19 %) ga mellom 20 % og 30 % endring i  $C_{\max}$  eller AUC for aliskiren. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og  $C_{\max}$  ved steady-state for aliskiren med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse legemidlene når de gis samtidig.

- Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med aliskiren.

- *CYP450-interaksjoner*

Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren induserer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, induserer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se andre P-gp-interaksjoner i pkt. 4.5).

- *P-gp-substrat eller svake hemmere*

Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) og aliskiren (300 mg) økte AUC og  $C_{\max}$  for aliskiren med 50 % ved "steady state". Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av aliskiren. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av aliskiren.

- *Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere*

Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med fruktjuice).



### Informasjon om amlodipininteraksjoner

#### Andre legemidlers innvirkning på amlodipin

##### *Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk*

##### - *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.

##### - *CYP3A4-induktorer*

Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.

##### - *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

##### - *Dantrolen (infusjon)*

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

#### Amlodipins effekter på andre legemidler

- Amlodipins blodtrykkssenkende effekt forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.

- Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

#### Ingen interaksjoner

- I kliniske interaksjonsstudier hadde amlodipin ingen innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Helsepersonell som forskriver Rasilamlo skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk under graviditet. Et bytte til en egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av planlagt graviditet ettersom Rasilamlo ikke skal brukes hos kvinner som planlegger graviditet.

### Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på RAAS skal ikke aliskiren brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Sikkerhet ved bruk av amlodipin under graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Reproduksjonsstudier hos rotter viste ingen toksisitet, med unntak av forlenget svangerskap og fødselsforløp ved doser som var 50 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose for mennesker (se pkt 5.3). Bruk hos gravide anbefales kun dersom det ikke finnes et sikrere behandlingsalternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Rasilamlo skal ikke brukes under første trimester av svangerskapet. Rasilamlo er kontraindisert i andre og tredje trimester (se pkt. 4.3).

Rasilamlo bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

#### Amming

Det er ukjent om aliskiren og/eller amlodipin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Aliskiren ble utskilt i melk hos ammende rotter.

Ettersom det er utilstrekkelig/begrenset informasjon om utskillelse av aliskiren og amlodipin i brystmelk hos mennesker eller dyr, kan en risiko for nyfødte/avkom ikke utelukkes. Rasilamlo er derfor ikke anbefalt hos kvinner som ammer.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Rasilamlo skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

Det er ingen kliniske data vedrørende fertilitet ved bruk av Rasilamlo.

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Fertilitet hos rotter var upåvirket ved aliskirendoser opptil 250 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ved kjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre periodevis ved inntak av Rasilamlo.

Amlodipin kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasientene som bruker amlodipin opplever svimmelhet, hodepine, fatigue eller kvalme kan deres reaksjonsevne være svekket.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsprofilen til Rasilamlo som presenteres nedenfor er basert på kliniske studier med Rasilamlo og den kjente sikkerhetsprofilen til de individuelle komponentene aliskiren og amlodipin. Sikkerhetsinformasjon for Rasilamlo hos pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset.

De hyppigste bivirkningene av Rasilamlo er hypotensjon og perifert ødem. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Rasilamlo (aliskiren og amlodipin) og inkludert i listen over bivirkninger i tabellformat kan inntreffe for Rasilamlo.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Bivirkningene er listet etter frekvens, med de hyppigste først og med følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene observert med Rasilamlo eller med monoterapi med en av eller begge komponentene er inkludert i tabellen under. For bivirkninger observert med mer enn en komponent av et kombinasjonspreparat, er de med høyest frekvens oppført i tabellen nedenfor.

<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært sjeldne	Leukopeni <sup>am</sup> , trombocytopeni <sup>am</sup>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner <sup>a</sup> , hypersensitivitetsreaksjoner <sup>a</sup>
Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner <sup>am</sup>
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært sjeldne	Hyperglykemi <sup>am</sup>
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Mindre vanlige	Søvnløshet <sup>am</sup> , stemningsleieforandringer (inkludert angst) <sup>am</sup> , depresjon <sup>am</sup>
Sjeldne	Forvirring <sup>am</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Somnolens <sup>am</sup> , hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen) <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Tremor <sup>am</sup> , smaksforstyrrelser <sup>am</sup> , synkope <sup>am</sup> , hypoestesi <sup>am</sup> , parestesi <sup>am</sup>
Svært sjeldne	Hypertoni <sup>am</sup> , perifer nevropati <sup>am</sup>
<b>Øyesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert dobbeltsyn) <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Mindre vanlige	Tinnitus <sup>am</sup>
Ikke kjent	Vertigo <sup>a</sup>
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige	Svimmelhet <sup>a,am</sup> , palpitasjoner <sup>a,am</sup> , perifert ødem <sup>c,a,am*</sup>
Svært sjeldne	Hjerteinfarkt <sup>am</sup> , arytmi (inkludert bradykardi, ventrikkeltakykardi, og atrieflimmer) <sup>am</sup>
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige	Flushing <sup>am</sup> , hypotensjon <sup>c,a,am</sup>
Svært sjeldne	Vaskulitt <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Mindre vanlige	Dyspné <sup>a,am</sup> , rhinitt <sup>am</sup> , hoste <sup>a,am</sup>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige	Diaré <sup>a</sup> , abdominalsmerter <sup>am</sup> , kvalme <sup>a,am</sup>
Mindre vanlige	Oppkast <sup>a,am</sup> , dyspepsi <sup>am</sup> , endret avføringsmønster (inkludert diaré og konstipasjon) <sup>am</sup> , munntørrehet <sup>am</sup>
Svært sjeldne	Pankreatitt <sup>am</sup> , gastritt <sup>am</sup> , gingivalhyperplasi <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Svært sjeldne	Hepatitt <sup>a,am</sup> , gulsott <sup>a,am</sup> , forhøyede leverenzymer (ofte konsistent med kolestase) <sup>am</sup>
Ikke kjent	Leversykdommer <sup>a,**</sup> , leversvikt <sup>a,***</sup>

<b>Hud og underhudssykdommer</b>	
Mindre vanlige	Alvorlige hudbivirkninger (SCARs) inkludert Stevens Johnson syndrom <sup>a</sup> , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) <sup>a</sup> , reaksjoner i orale slimhinner <sup>a</sup> , utslett <sup>a,am</sup> , pruritus <sup>a,am</sup> , urtikaria <sup>a,am</sup> , alopesi <sup>am</sup> , purpura <sup>am</sup> , hudavfarging <sup>am</sup> , hyperhidrose <sup>am</sup> , eksantem <sup>am</sup>
Sjeldne	Angioødem <sup>a</sup> , erytem <sup>a</sup>
Svært sjeldne	Erythema multiforme <sup>am</sup> , eksfoliativ dermatitt <sup>am</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>am</sup> , Quincke ødem <sup>am</sup> , fotosensitivitet <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Artralgi <sup>a,am</sup> , hevelser rundt ankene <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Myalgi <sup>am</sup> , muskelkramper <sup>am</sup> , rygg smerter <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Mindre vanlige	Akutt nyresvikt <sup>a</sup> , nedsatt nyrefunksjon <sup>a</sup> , vannlatingsforstyrrelser <sup>am</sup> , nokturi <sup>am</sup> , hyppigere vannlatingsfrekvens <sup>am</sup>
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Mindre vanlige	Impotens <sup>am</sup> , gynekomasti <sup>am</sup>
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Fatigue <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Brystsmerter <sup>am</sup> , asteni <sup>am</sup> , smerter <sup>am</sup> , sykdomsfølelse <sup>am</sup>
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige	Hyperkalemi <sup>a</sup>
Mindre vanlige	Forhøyede leverenzzymer <sup>a</sup> , vektøkning <sup>am</sup> , vektreduksjon <sup>am</sup>
Sjeldne	Nedsatt hemoglobin <sup>a</sup> , nedsatt hematokritt <sup>a</sup> , økt kreatinin i blod <sup>a</sup>
Ikke kjent	Hyponatremi <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Bivirkninger observert med Rasilamlo.

<sup>a</sup> Bivirkninger observert ved monoterapi med aliskiren.

<sup>am</sup> Bivirkninger observert ved monoterapi med amlodipin.

\* Perifert ødem er en kjent, doseavhengig bivirkning av amlodipin og har også blitt rapportert i forbindelse med aliskirenbehandling etter markedsføring. Den hyppigst rapporterte bivirkningen av Rasilamlo i kliniske studier var perifert ødem, som oppstod med en frekvens som var lavere enn eller lik frekvensen ved tilsvarende amlodipindoser, men hyppigere enn for aliskiren.

\*\* Isolerte tilfeller av leversykdom med kliniske symptomer og laboratorieprøver forenelig med markant nedsatt leverfunksjon.

\*\*\* Inkludert et tilfelle av "fulminant leversvikt" rapportert ved bruk etter markedsføring, og hvor en mulig sammenheng med aliskiren ikke kan utelukkes.

#### Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå med Rasilamlo, selv om de ikke ble observert i kliniske studier.

#### Aliskiren

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem har forekommet ved behandling med aliskiren.

I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (opphovning av ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av angioødem eller angioødemlignende reaksjoner ved samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister.

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en allergisk reaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) skal pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

#### *Laboratoriefunn*

I forbindelse med bruk av aliskiren i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde aliskiren ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, HDL ("high density lipoprotein")-kolesterol, fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokritt: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokritt (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen pga. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på RAAS, slik som ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

#### *Pediatrisk populasjon*

Basert på den begrensede mengden sikkerhetsdata som er tilgjengelig fra en farmakokinetikkstudie på aliskirenbehandling av 39 hypertensive barn i alderen 6-17 år, er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn antatt å være tilsvarende det som er sett hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-blokkere, er hodepine en vanlig bivirkning hos barn behandlet med aliskiren.

#### *Amlodipin*

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidalt syndrom er rapportert.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Det er ingen erfaring med overdosering av Rasilamlo. Det mest sannsynlige tegn på overdose med Rasilamlo er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren og amlodipin.

For aliskiren er det mest sannsynlige tegn på overdose hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren.

Tilgjengelige data for amlodipin tyder på at en kraftig overdose kan medføre uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og trolig forlenget systemisk hypotensjon opp mot og inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert for amlodipin.

### Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer med Rasilamlo bør støttende tiltak iverksettes.

Klinisk signifikant hypotensjon pga. overdosering med amlodipin krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon.

En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Magetømming kan være nyttig i enkelte tilfeller. Inntak av aktivt kull hos friske frivillige inntil to timer etter inntak av amlodipin 10 mg har vist seg å redusere absorpsjonshastigheten av amlodipin.

Ettersom amlodipin har høy grad av proteinbinding er det ikke sannsynlig at dialyse vil være nyttig.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, reninhemmere, ATC-kode: C09XA53

Rasilamlo kombinerer to antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere og amlodipin tilhører klassen kalsiumantagonister.

## Rasilamlo

Bruken av kombinert behandling med aliskiren og amlodipin skyldes at disse to legemidlene virker på forskjellige, men komplementære systemer som regulerer blodtrykket. Kalsiumkanalblokkere hemmer innstrømmingen av kalsium i vaskulær glatt muskulatur (muskelceller) i åreveggen, dermed forhindres sammentrekningen av glatte muskelceller og vasokonstriksjon. Reninhemmere undertrykker renins enzymatiske aktivitet og blokkerer dermed dannelsen av angiotensin II, det viktigste effektormolekylet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS). Angiotensin II forårsaker vasokonstriksjon og reabsorpsjon av natrium og vann. Amlodipin virker dermed direkte hemmende på vasokonstriksjon og reduserer vaskulær motstand, mens aliskiren også kan hemme vasokonstriksjon ved å kontrollere produksjonen av Ang II, men i tillegg forskyve vann- og natriumbalansen tilbake til det nivå som er nødvendig ved normotensive tilstander. Den kombinerte effekten av aliskiren og amlodipin på disse to sentrale blodtrykksregulerende faktorene (vasokonstriksjon og RAAS-medierte hypertensive effekter) resulterer i bedre antihypertensiv effekt enn det som sees ved monoterapi.

Rasilamlo ble undersøkt i en rekke aktiv- og placebokontrollerte studier og langtidsstudier som totalt inkluderte 5570 hypertensive pasienter med mild til moderat hypertensjon (diastolisk blodtrykk mellom 90 mmHg og 109 mmHg).

Administrering av Rasilamlo én gang daglig hos hypertensive pasienter som ikke var tilfredsstillende kontrollert ved bruk av monoterapi, gav doseavhengige, klinisk betydningsfulle reduksjoner av både systolisk og diastolisk blodtrykk.

Hos pasienter som ikke var tilfredsstillende kontrollert med enten aliskiren eller amlodipin gav Rasilamlo etter 1 uke større blodtrykksreduksjoner enn de respektive monoterapiene, og en nær maksimal effekt ble nådd etter fire ukers behandling.

I en studie på 820 randomiserte pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på behandling med aliskiren 300 mg, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykksreduksjon på 18,0/13,1 mmHg, noe som var statistisk signifikant større enn ved aliskiren 300 mg monoterapi. Kombinasjonsdosen 300 mg/5 mg viste også statistisk signifikant større blodtrykksreduksjon enn aliskiren 300 mg monoterapi. I en subgruppe på 584 pasienter gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin ytterligere gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykksreduksjon på henholdsvis 7,9/4,8 mmHg og 11,7/7,7 mmHg for styrkene 300/5 mg og 300/10 mg, sammenlignet med aliskiren 300 mg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i systolisk blodtrykk (SBP)  $\geq 10$  mmHg ved baseline eller endepunkt).

I en studie på 847 randomiserte pasienter, som ikke responderte tilfredsstillende på behandling med amlodipin 10 mg, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykksreduksjon på henholdsvis 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, som var statistisk signifikant større enn amlodipin 10 mg monoterapi. I en subgruppe på 549 pasienter gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin ytterligere gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykksreduksjon på henholdsvis 4,0/2,2 mmHg og 7,6/4,7 mmHg for styrkene 150/10 mg og 300/10 mg, sammenlignet med amlodipin 10 mg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i SBP  $\geq 10$  mmHg ved baseline eller endepunkt).

I en studie med 545 randomiserte pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på 5 mg amlodipin, gav kombinasjonen aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg en større blodtrykksreduksjon enn hos pasientene som kun stod på amlodipin 5 mg.

I en 8-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med parallelle grupper og faktorielt design, med 1688 randomiserte pasienter med mild til moderat hypertensjon gav Rasilamlobehandling ved doser fra 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg doseavhengig, klinisk betydningsfull gjennomsnittlig blodtrykksreduksjon (systolisk/diastolisk) i området mellom henholdsvis 20,6/14,0 mmHg og 23,9/16,5 mmHg, sammenlignet med 15,4/10,2 mmHg for aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg for amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg for placebo. Dette var en pasientpopulasjon med gjennomsnittlig blodtrykk på 157,3/99,7 mmHg ved baseline. Blodtrykksreduksjonen var statistisk signifikant versus placebo og aliskiren for samtlige doser. Blodtrykksreduksjon ved kombinasjonsbehandling ble opprettholdt gjennom hele det 24-timer lange doseringsintervallet. I en subgruppe på 1069 pasienter gav Rasilamlo gjennomsnittlige blodtrykksreduksjoner (systolisk/diastolisk) på mellom 20,6/13,6 mmHg og 24,2/17,3 mmHg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i SBP  $\geq$  10 mmHg ved baseline eller endepunkt).

Rasilamlos sikkerhet er undersøkt i studier med varighet på inntil ett år.

Rasilamlos effekt på kardiovaskulær totalmortalitet, kardiovaskulær morbiditet og målorganskade er for tiden ukjent.

Rasilamlo er gitt til flere enn 2800 pasienter i avsluttede kliniske studier, inkludert 372 pasienter i ett år eller lengre. Behandling med Rasilamlo ved doser opptil 300 mg/10 mg viste en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for de respektive monoterapiene. Bivikningsforekomsten viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk tilhørighet. Det var ingen nye bivirkninger som oppstod spesifikt for Rasilamlo, i tillegg til de som allerede er kjente bivirkninger knyttet til de individuelle monoterapiene. I en dobbeltblind, randomisert placebokontrollert studie med 1688 pasienter med mild eller moderat hypertensjon, ble behandlingen avbrutt som følge av kliniske bivirkninger hos 1,7 % av pasientene som ble behandlet med Rasilamlo versus 1,5 % av pasientene som fikk placebo.

### Aliskiren

Aliskiren er en oralt aktiv, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren hypertensive pasienters PRA med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

### *Hypertensjon*

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med et gjennomsnittlig forhold mellom maksimal og minimal verdi for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Aliskiren har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med aliskiren monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.



Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Aliskiren hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når det ble gitt i tillegg til hydroklortiazid.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarer (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).

I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30 %  $\geq 75$  år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1 %) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med aliskiren alene. Hypotensjon var også mindre vanlig ( $< 1$  %) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren, i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirengruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. De endelige resultatene fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensintervall: 0,987, 1,218, 2-sidet  $p=0,0787$ ). I tillegg ble det sett en økt forekomst av bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo (38,2 % versus 30,3 %). Spesielt var det økt forekomst av nyredysfunksjon (14,5 % versus 12,4 %), hyperkalemi (39,1 % versus 29,0 %), hypotensjon-relaterte tilfeller (19,9 % versus 16,3 %) og slagendepunkter (3,4 % versus 2,7 %). Den økte forekomsten av slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Tillegg av 150 mg aliskiren (økt til 300 mg hvis dette ble tolerert) til konvensjonell behandling ble vurdert i en dobbelblindet placebokontrollert randomisert studie hos 1639 pasienter med redusert ejsjonsfraksjon, innlagt på sykehus for et tilfelle av akutt hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV) som var hemodynamisk stabile ved utgangsnivå. Primært endepunkt var kardiovaskulær død eller reinnleggelse på sykehus med hjertesvikt innen 6 måneder; sekundære endepunkter ble vurdert innen 12 måneder.

Studien viste ingen fordel av aliskiren når det ble lagt til standard behandling for akutt hjertesvikt og en økt risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med diabetes mellitus. Studieresultatene indikerte en ikke-signifikant effekt av aliskiren med en hazard ratio på 0,92 (95 % konfidensintervall: 0,76-1,12;  $p=0,41$ , aliskiren vs. placebo). Forskjellige effekter av behandling med aliskiren ble rapportert for total dødelighet innen 12 måneder avhengig av om pasienten hadde diabetes mellitus eller ikke. I undergruppen av pasienter med diabetes mellitus var hazard ratioen 1,64 i favør av placebo (95 % konfidensintervall: 1,15-2,33), mens i undergruppen uten diabetes var hazard ratioen 0,69 i favør av aliskiren (95 % konfidensintervall: 0,50-0,94);  $p$ -verdi for interaksjon = 0,0003. Økt forekomst av hyperkalemi (20,9 % versus 17,5 %), nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon (16,6 % versus 12,1 %) og lavt blodtrykk (17,1 % versus 12,6 %) ble observert i aliskirengruppen sammenliknet med placebo, og var høyere hos pasienter med diabetes.

Det er per i dag ukjent hvorvidt aliskiren har effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

Det finnes per i dag ingen langtidsdata på aliskirens effekt hos pasienter med hjertesvikt.

#### *Elektrofysiologi i hjertet*

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

#### Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasilamlo hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til bindingssteder for dihydropyridin og andre bindingssteder.

Sammentrekningene i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk. Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjerterefrekvens eller plasmakatekolaminnivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastrom uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjertefunksjon ved hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i hjerteindeks uten signifikant påvirkning av  $dP/dt$  eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumkanalblokkere. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær overledning hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer i elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Amlodipin har vist positive kliniske effekter hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumentert koronararteriesykdom.

#### *Bruk hos pasienter med hjertesvikt*

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

#### *Bruk hos pasienter med hypertensjon*

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (> 6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), forhøyet HDL-kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstre ventrikkel-hypertrofi, verifisert vha. elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), sigaretttrøyking (21,9 %).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rasilamlo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Aliskiren

#### *Absorpsjon*

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 85 % og AUC med 70 %. Måltid med lavt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 76 % og AUC<sub>0-tau</sub> med 67 % ved "steady state" hos hypertensive pasienter. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state-nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

#### *Transportmolekyler*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle.

### *Distribusjon*

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

### *Biotransformasjon og eliminasjon*

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

### *Linearitet*

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og  $C_{max}$  på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonsstedet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

### *Pediatrik populasjon*

I en farmakokinetisk studie på aliskirenbehandling av 39 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år som ble gitt daglige doser på 2 mg/kg eller 6 mg/kg aliskiren administrert som granulater (3,125 mg/tablett), var farmakokinetiske parametere tilsvarende som hos voksne. Resultatet av denne studien antydte ikke at alder, kroppsvekt eller kjønn har noen signifikant effekt på systemisk eksponering av aliskiren (se pkt. 4.2).

Resultater fra en in vitro MDR1 human vevsstudie antydte et alders- og vevsavhengig mønster for MDR1-(P-gp) transportermodning. En høy interindividuell variasjon av mRNA-ekspresjonsnivå ble observert (opptil 600 ganger). Hepatisk MDR1 mRNA-ekspresjon var statistisk lavere i prøver fra foster, nyfødte og spedbarn opptil 23 måneder.

Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås. Det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent MDR1 (P-gp)-system (se "Transportmolekyler" over og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3).

### Amlodipin

#### *Absorpsjon*

Etter oralt inntak av terapeutiske doser av amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64 % og 80 %. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

#### *Distribusjon*

Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive pasienter.

#### *Biotransformasjon og eliminasjon*

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90 %) til inaktive metabolitter i leveren, med 10 % uforandret amlodipin og 60 % metabolitter utskilt i urinen.

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager.

#### *Linearitet*

Amlodipin har lineær farmakokinetikk mellom det terapeutiske doseområdet 5 mg og 10 mg.

### Aliskiren/amlodipin

Etter oralt inntak av Rasilamlo, er median tid til maksimal plasmakonsentrasjon innen 3 timer for aliskiren og 8 timer for amlodipin. Hastigheten og graden av absorpsjon av Rasilamlo ved fastende forhold er omtrent som for aliskiren og amlodipin gitt som individuelle monoterapier. En bioekvivalensstudie ved inntak av et lett måltid er ikke utført for Rasilamlo.

Resultatene fra en studie på mateffekt hvor det ble gitt et standard måltid med høyt fettinnhold sammen med kombinasjonstabletten ved en dose på 300 mg/10 mg, viste at mat reduserer hastigheten og absorpsjonsgraden for aliskiren i kombinasjonstabletten i samme størrelsesorden som for aliskiren monoterapi. Som for monoterapiformuleringen hadde mat ingen effekt på amlodipins farmakokinetikk i kombinasjonstabletten.

### Pasientkarakteristika

#### *Aliskiren*

Aliskiren er et effektivt antihypertensivum til behandling én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

AUC er 50 % høyere hos eldre (> 65 år) enn hos yngre personer. Kjønn, vekt og etnisk tilhørighet har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken til aliskiren.

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og  $C_{max}$  for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av  $C_{max}$ , opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### *Amlodipin*

Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos eldre og yngre pasienter. Amlodipin clearance har en tendens til å falle hos eldre pasienter, noe som resulterer i økt AUC og eliminasjonshalveringstid. Økt AUC og eliminasjonshalveringstid hos pasienter med kongestiv hjertesvikt var som forventet for denne aldersgruppen i denne studien (se pkt. 4.4).

En studie av populasjonsfarmakokinetikk ble utført på 74 hypertensive barn i alderen 1 til 17 år (med 34 pasienter i alderen 6 til 12 år og 28 pasienter i alderen 13 til 17 år) som fikk mellom 1,25 og 20 mg amlodipin gitt en eller to ganger daglig. Hos barn i alderen 6 til 12 år og hos ungdom i alderen 13-17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time for gutter og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time for jenter. Det ble observert stor individuell variabilitet i eksponering. Data rapportert for barn under 6 år er begrenset.

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon.

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipin-clearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

#### Aliskiren

Karsinogent potensiale ble undersøkt i en 2-årig studie med rotter og en 6-måneders studie med transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et iritasjonspotensiale ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenitetsstudien med rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagent potensiale i *in vitro* og *in vivo* mutagenitetsstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo*-studier med rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale iritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

#### *Juvenile Dyrestudier*

En gjentatt dosetoksisitetsstudie ble utført hos juvenile rotter 8 dager etter fødsel med aliskirendoser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag i 4 uker. Høy akutt mortalitet (innen timer) og alvorlig morbiditet ble observert ved 100 og 300 mg/kg/dag (2,3 og 6,8 ganger maksimal anbefalt human dose basert på mg/m<sup>2</sup> hos en voksen pasient på 60 kg). Ingen dødsårsak ble fastslått og det inntraff uten tegn eller prodromalsymptomer. Forholdet mellom dødelig dose ved 100 mg/kg/dag og "nivået med ingen observerte bivirkninger" (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) ved 30 mg/kg/dag er uventet lavt.

En annen gjentatt dosetoksisitetsstudie ble utført i juvenile rotter 14 dager etter fødsel med aliskirendoser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag i 8 uker. Forsinket mortalitet ble observert ved 300 mg/kg/dag (8,5 ganger maksimalt anbefalt human dose basert på mg/m<sup>2</sup> hos en voksen pasient på 60 kg). Ingen dødsårsak ble fastslått.

For de juvenile rottene som overlevde ble ingen effekt på atferd eller reproduksjon observert.

Aliskireneksponering i plasma (AUC) hos 8 dager gamle rotter var nesten 4 ganger høyere enn den hos 14 dager gamle rotter ved 100 mg/kg/dag. Aliskireneksponering i plasma hos 14 dager gamle rotter var mellom 85- og 387 ganger høyere enn den hos 64 dager gamle voksne rotter.

En enkeltdosestudie ble utført i juvenile rotter i alderen 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dager etter fødsel. Ingen mortalitet eller signifikant toksisitet ble observert. Eksponeringen i plasma var omtrent 100 ganger høyere hos 14 dager gamle rotter og 3 ganger høyere hos 21 dager gamle rotter sammenlignet med voksne rotter.

En mekanismestudie ble utført for å undersøke forholdet mellom alder, aliskireneksponering og MDR1 og OATP2-ekspresjonsmodning hos rotter. Resultatet viste at utviklingsmessige endringer av aliskireneksponering samsvarte med ontogenesen til transportermodning i jejunum, lever, nyre og hjerne.

Farmakokinetikken til aliskiren ble evaluert hos rotter i alderen fra 8 til 28 dager etter intravenøs administrasjon av aliskiren 3 mg/kg. Clearance av aliskiren økte på en aldersavhengig måte. Clearance hos 8 eller 14 dager gamle rotter var lik, men ved disse alderene var clearance kun rundt 23 % av clearance hos 21 dager gamle rotter og 16 % av clearance hos 28 dager gamle rotter.

Disse studiene tyder på at overdreven aliskireneksponering (>400 ganger høyere hos 8 dager gamle rotter sammenlignet med voksne rotter) og høy akutt toksisitet hos juvenile rotter er forårsaket av umoden MDR1, noe som antyder at det er en potensiell risiko for overeksponering av aliskiren hos pediatriske pasienter med umodent MDR1 (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

### Amlodipin

Amlodipins sikkerhetsdata er godt etablert, både klinisk og preklinisk.

#### *Reproduksjonstoksitet*

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

#### *Svekkelse av fertilitet*

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger\* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikkelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

#### *Karsinogenitet, mutagenese*

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus tilsvarende\*, og for rotter dobbelt\* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen effekter relatert til legemidlet på verken gen- eller kromosomnivå.

\* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

### Rasilamlo

Prekliniske sikkerhetsstudier med rotter har vist at kombinasjonen av aliskiren og amlodipin er godt tolerert. Funnene fra 2- og 13-ukers toksisitetsstudier med rotter var i samsvar med funn ved administrering av aliskiren eller amlodipin alene. Det var ingen nye toksisitetsfunn eller økt toksisitet knyttet til noen av komponentene.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Krysspovidon  
Povidon  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri

#### Drasjering

Hypromellose  
Titandioksid (E171)  
Makrogol  
Talkum  
Jernoksid, gult (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

PVC/PCTFE – Alu blistere:  
18 måneder

PA/Alu/PVC – Alu blistere:  
18 måneder

### **6.4 Oppevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:  
Enkeltpakning inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter  
Multipakninger inneholdende 280 tabletter (20 pakninger på 14)

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:  
Enkeltpakning inneholdende 30, 90 tabletter  
Endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56x1 tabletter  
Multipakninger av endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98x1 tabletter  
(2 pakninger på 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:  
Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 56 tabletter.  
Multipakninger inneholdende 98 tabletter (2 pakninger på 49) og 280 tabletter (20 pakninger på 14)

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.



**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/686/029-042

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14 april 2011

Dato for siste fornyelse:

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som besylat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Brungul, konveks, oval tablett med en skåret kant, preget med "T12" på én side og "NVR" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Rasilamlo er indisert ved behandling av essensiell hypertensjon hos voksne pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med aliskiren eller amlodipin alene.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose Rasilamlo er én tablett daglig.

Den antihypertensive effekten er tilstede innen 1 uke og effekten er nær maksimalnivå etter ca. 4 uker. Dersom blodtrykket ikke er tilfredsstillende kontrollert etter 4 til 6 ukers behandling, kan dosen titreres opp til maksimalt 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosen bør individualiseres og justeres i henhold til pasientens kliniske respons.

Rasilamlo kan gis sammen med andre antihypertensiva med unntak av bruk i kombinasjon med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

#### *Dosering hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren eller amlodipin monoterapi*

Rasilamlo 300 mg/10 mg kan gis til pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med aliskiren 300 mg eller amlodipin 10 mg alene eller Rasilamlo 150 mg/10 mg eller Rasilamlo 300 mg/5 mg.

En pasient som har opplevd dosebegrensende bivirkninger ved bruk av én av komponentene alene, kan bytte til Rasilamlo med en lavere dose av den komponenten og oppnå tilsvarende blodtrykksreduksjon.

Individuell dosetitrering med hver av de to komponentene kan anbefales før det foretas et bytte til den faste kombinasjonen. Et direkte bytte fra monoterapi til fast kombinasjon kan vurderes dersom det er klinisk hensiktsmessig og i tråd med ovennevnte doseringsanbefalinger.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Justering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se pkt. 4.4 og 5.2). Rasilamlo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Anbefalt dosering av amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke fastlagt. Farmakokinetikken til amlodipin har ikke vært studert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon; forsiktighet bør derfor utvises dersom Rasilamlo gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### *Eldre personer (over 65 år)*

Det er begrenset erfaring med Rasilamlo, spesielt hos pasienter i alderen 75 år og eldre. Spesiell forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Rasilamlo hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Rasilamlo er kontraindisert hos barn fra fødsel til 2 år og bør av sikkerhetsmessige årsaker ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år på grunn av potensiell overeksponering av aliskiren (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2, og 5.3).

### Administrasjonsmåte

Oral bruk. Tablettene bør svelges hele sammen med litt vann. Rasilamlo bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Samtidig inntak med fruktjuice og/eller drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urtete) bør unngås (se pkt. 4.5).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre dihydropyridinderivater.
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Gravitetet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av Rasilamlo og en ACE-hemmer eller en AII-reseptorantagonist er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk).
- Obstruksjon av utløpstraktus av venstre ventrikkel (f.eks. høygradig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.
- Barn fra fødsel til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Rasilamlo-behandlingen avbrytes (se pkt. 4.8).

Som for ethvert annet antihypertensivum kan uttalt blodtrykksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom medføre hjerteinfarkt eller slag.

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

##### Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt ved kombinasjon av legemidler som påvirker dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av aliskiren og en ACE-hemmer eller en AII-reseptorantagonist er derfor ikke anbefalt. Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

##### Hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt da de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Det er ingen tilgjengelige data på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ved bruk av aliskiren hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1).

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt som behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

##### Risiko for symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme etter behandlingsstart med Rasilamlo i følgende tilfeller:

- Pasienter med kraftig væskemangel eller pasienter med saltmangel (f.eks. de som får høye doser med diuretika) eller
- Samtidig bruk av aliskiren med andre midler som påvirker RAAS.

Væske- eller saltmangelen bør korrigeres før administrering av Rasilamlo, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking. I kortvarige, kontrollerte studier hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som ble behandlet med Rasilamlo, var forekomsten av hypotensjon lav (0,2 %).

##### Nedsatt nyrefunksjon

Aliskiren har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  eller 1,70 mg/dl hos kvinner og  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  eller 2,00 mg/dl hos menn og/eller estimert GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Rasilamlo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, bør det utvises forsiktighet når Rasilamlo gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Etter markedsføring er det sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

### Nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt. Forsiktighet bør utvises når Rasilamlo gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

### Nyrearteriestenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Rasilamlo hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

### Anafylaktiske reaksjoner og angioødem

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under behandling med aliskiren fra bruk etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.8). Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Fra bruk etter markedsføringstillatelse, har angioødem eller angioødemlignende reaksjoner blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.8).

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er disponert for hypersensitivitet.

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av anafylaktiske reaksjoner eller angioødem bør Rasilamlo seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Pasienten bør informeres om å rapportere ethvert tegn på allergiske reaksjoner, spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper eller tunge, til legen sin. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynx bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

### Pediatrik populasjon

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-substrat, og det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent P-gp legemiddel-transportersystem. Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås (se pkt. 5.2 og 5.3). Rasilamlo er derfor kontraindisert hos barn fra fødsel til 2 år og bør ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år.

Begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelige fra en farmakokinetisk studie med aliskirenbehandling hos 39 hypertensive barn i alderen 6 til 18 år (se pkt. 4.8 og 5.2).

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

### Informasjon om interaksjoner med Rasilamlo

Det er ikke utført noen interaksjonsstudier med Rasilamlo og andre legemidler. Informasjonen om interaksjoner med andre legemidler under dette punktet bygger derfor på det som er kjent for de individuelle virkestoffene.

Samtidig bruk av aliskiren og amlodipin hos friske frivillige gir ingen betydningsfull endring av farmakokinetisk eksponering (AUC) ved "steady-state" og maksimalkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) for noen av komponentene.

### Informasjon om interaksjoner med aliskiren

#### *Kontraindiserte (se pkt. 4.3)*

##### - *Potente P-gp-hemmere*

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 og 600 mg) øker  $C_{max}$  for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og  $C_{max}$  for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

#### *Ikke anbefalt (se pkt. 4.2)*

##### - *Fruktjuice og drikke inneholdende planteekstrakter*

Inntak av fruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og  $C_{max}$  for aliskiren. Samtidig inntak av grapefruktjuice med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Samtidig inntak av appelsin- eller eplejuice med aliskiren 150 mg resulterte henholdsvis i 62 % reduksjon eller 63 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at komponenter i fruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Rasilamlo tas sammen med grapefruktjuice. Effekten drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urtete) har på absorpsjonen av aliskiren er ikke studert. Komponenter med potensiale til å hemme organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren er imidlertid i stor grad tilstede i frukt, grønnsaker og mange andre planteprodukter. Derfor bør ikke drikke inneholdende planteekstrakter, inkludert urtete, inntas samtidig med Rasilamlo.

#### *Dobbel blokade av RAAS med aliskiren, AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere*

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

#### *Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk*

##### - *P-gp-interaksjoner*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle (se pkt. 5.2). Rifampicin, som er en induktor av P-gp, reduserte aliskirens biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre indukere av P-gp (Johannesurt) kan redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Selv om dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-bindingssitet vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

- *Moderate P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen dobles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Legemidler som påvirker nivået av serumkalium*

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre midler som kan øke kaliumnivået, heparin), kan medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig.

- *Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs)*

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. Videre kan samtidig bruk av aliskiren og NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av aliskiren og et NSAID krever dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

- *Furosemid og torasemid*

Samtidig oral administrering av aliskiren og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til aliskiren, men reduserte eksponeringen for furosemid med 20-30 % (effekten av aliskiren på furosemid administrert intramuskulært eller intravenøst har ikke blitt undersøkt). Etter multiple doser av furosemid (60 mg/dag) gitt samtidig med aliskiren (300 mg/dag) hos pasienter med hjertesvikt var natriumutskillelsen i urin og urinvolument redusert med henholdsvis 31 % og 24 % under de første 4 timene, sammenlignet med furosemid alene. Gjennomsnittsvekten til pasienter som ble behandlet samtidig med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var høyere enn vekten til pasienter som ble behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Mindre endringer i farmakokinetikken og effekten til furosemid ble observert med aliskiren 150 mg/dag.

De tilgjengelige kliniske dataene tyder ikke på at høyere doser av torasemid ble brukt etter samtidig administrasjon med aliskiren. Det er kjent at renal utskillelse av torasemid er mediert av organiske-aniontransportere (OATer). Aliskiren utskilles i svært liten grad via nyrene, og kun 0,6 % av aliskirendosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering (se pkt. 5.2). Siden aliskiren er vist å være et substrat for det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1A2 (OATP1A2) (se interaksjon med organiske-aniontransporterende polypeptid (OATP)-hemmere), er det et potensial for at aliskiren kan redusere plasmaeksponeringen av torasemid ved å interferere med absorpsjonsprosessen.

Hos pasienter som behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid anbefales det derfor at effektene av furosemid eller torasemid monitoreres når behandling med furosemid, torasemid eller aliskiren innledes og justeres for å unngå endringer i ekstracellulært væskevolum og mulige tilfeller med væskeoverskudd (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

- *Interaksjoner med mat*

Måltider (lavt eller høyt fettinnhold) har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig (se pkt. 4.2). Tilgjengelige kliniske data antyder ikke en additiv effekt av ulike typer mat og/eller drikke, men potensialet for redusert biotilgjengelighet av aliskiren på grunn av denne additive effekten er ikke studert og kan derfor ikke utelukkes. Samtidig inntak av aliskiren og fruktjuice eller drikke inneholdende planteekstrakt, inkludert urtete, bør unngås.

*Ingen interaksjoner*

- Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

- Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) ga mellom 20 % og 30 % endring i  $C_{max}$  eller AUC for aliskiren. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og  $C_{max}$  ved steady-state for aliskiren med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse legemidlene når de gis samtidig.

- Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med aliskiren.

- *CYP450-interaksjoner*

Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, inducerer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller induisering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se andre P-gp-interaksjoner i pkt. 4.5).

- *P-gp-substrat eller svake hemmere*

Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) og aliskiren (300 mg) økte AUC og  $C_{max}$  for aliskiren med 50 % ved "steady state". Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av aliskiren. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av aliskiren.

- *Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere*

Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med fruktjuice).

Informasjon om amlodipininteraksjoner

Andre legemidlers innvirkning på amlodipin

*Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk*

- *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.



- *CYP3A4-induktorer*

Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.

- *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

- *Dantrolen (infusjon)*

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

Amlodipins effekter på andre legemidler

- Amlodipins blodtrykkssenkende effekt forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.
- Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

Ingen interaksjoner

- I kliniske interaksjonsstudier hadde amlodipin ingen innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Helsepersonell som forskriver Rasilamlo skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk under graviditet. Et bytte til en egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av planlagt graviditet ettersom Rasilamlo ikke skal brukes hos kvinner som planlegger graviditet.

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på RAAS skal ikke aliskiren brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Sikkerhet ved bruk av amlodipin under graviditet hos mennesker er ikke fastslått.

Reproduksjonsstudier hos rotter viste ingen toksisitet, med unntak av forlenget svangerskap og fødselsforløp ved doser som var 50 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose for mennesker (se pkt 5.3). Bruk hos gravide anbefales kun dersom det ikke finnes et sikrere behandlingsalternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Rasilamlo skal ikke brukes under første trimester av svangerskapet. Rasilamlo er kontraindisert i andre og tredje trimester (se pkt. 4.3).

Rasilamlo bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

### Amming

Det er ukjent om aliskiren og/eller amlodipin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Aliskiren ble utskilt i melk hos ammende rotter.

Ettersom det er utilstrekkelig/begrenset informasjon om utskillelse av aliskiren og amlodipin i brystmelk hos mennesker eller dyr, kan en risiko for nyfødte/avkom ikke utelukkes. Rasilamlo er derfor ikke anbefalt hos kvinner som ammer.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Rasilamlo skal avsluttes/avstås fra.

### Fertilitet

Det er ingen kliniske data vedrørende fertilitet ved bruk av Rasilamlo.

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Fertilitet hos rotter var upåvirket ved aliskirendoser opptil 250 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ved kjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre periodevis ved inntak av Rasilamlo.

Amlodipin kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasientene som bruker amlodipin opplever svimmelhet, hodepine, fatigue eller kvalme kan deres reaksjonsevne være svekket.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsprofilen til Rasilamlo som presenteres nedenfor er basert på kliniske studier med Rasilamlo og den kjente sikkerhetsprofilen til de individuelle komponentene aliskiren og amlodipin. Sikkerhetsinformasjon for Rasilamlo hos pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset.

De hyppigste bivirkningene av Rasilamlo er hypotensjon og perifert ødem. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Rasilamlo (aliskiren og amlodipin) og inkludert i listen over bivirkninger i tabellformat kan inntreffe for Rasilamlo.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Bivirkningene er listet etter frekvens, med de hyppigste først og med følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene observert med Rasilamlo eller med monoterapi med en av eller begge komponentene er inkludert i tabellen under. For bivirkninger observert med mer enn en komponent av et kombinasjonspreparat, er de med høyest frekvens oppført i tabellen nedenfor.

<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært sjeldne	Leukopeni <sup>am</sup> , trombocytopeni <sup>am</sup>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner <sup>a</sup> , hypersensitivitetsreaksjoner <sup>a</sup>
Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner <sup>am</sup>
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært sjeldne	Hyperglykemi <sup>am</sup>
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Mindre vanlige	Søvnløshet <sup>am</sup> , stemningsleieforandringer (inkludert angst) <sup>am</sup> , depresjon <sup>am</sup>
Sjeldne	Forvirring <sup>am</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Somnolens <sup>am</sup> , hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen) <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Tremor <sup>am</sup> , smaksforstyrrelser <sup>am</sup> , synkope <sup>am</sup> , hypoestesi <sup>am</sup> , parestesi <sup>am</sup>
Svært sjeldne	Hypertoni <sup>am</sup> , perifer nevropati <sup>am</sup>
<b>Øyesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert dobbeltsyn) <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Mindre vanlige	Tinnitus <sup>am</sup>
Ikke kjent	Vertigo <sup>a</sup>
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige	Svimmelhet <sup>a,am</sup> , palpitasjoner <sup>a,am</sup> , perifert ødem <sup>c,a,am*</sup>
Svært sjeldne	Hjerteinfarkt <sup>am</sup> , arytmi (inkludert bradykardi, ventrikkeltakykardi, og atrieflimmer) <sup>am</sup>
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige	Flushing <sup>am</sup> , hypotensjon <sup>c,a,am</sup>
Svært sjeldne	Vaskulitt <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Mindre vanlige	Dyspné <sup>a, am</sup> , rhinitt <sup>am</sup> , hoste <sup>a,am</sup>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige	Diaré <sup>a</sup> , abdominalsmerter <sup>am</sup> , kvalme <sup>a,am</sup>
Mindre vanlige	Oppkast <sup>a,am</sup> , dyspepsi <sup>am</sup> , endret avføringsmønster (inkludert diaré og konstipasjon) <sup>am</sup> , munntørrehet <sup>am</sup>
Svært sjeldne	Pankreatitt <sup>am</sup> , gastritt <sup>am</sup> , gingivalhyperplasi <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Svært sjeldne	Hepatitt <sup>a,am</sup> , gulsott <sup>a,am</sup> , forhøyede leverenzymmer (ofte konsistent med kolestase) <sup>am</sup>
Ikke kjent	Leveresykdommer <sup>a,**</sup> , leversvikt <sup>a,***</sup>
<b>Hud og underhudssykdommer</b>	
Mindre vanlige	Alvorlige hudbivirkninger (SCARs) inkludert Stevens Johnson syndrom <sup>a</sup> , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) <sup>a</sup> , reaksjoner i orale slimhinner <sup>a</sup> , utslett <sup>a,am</sup> , pruritus <sup>a,am</sup> , urtikaria <sup>a,am</sup> , alopesi <sup>am</sup> , purpura <sup>am</sup> , hudavfarging <sup>am</sup> , hyperhidrose <sup>am</sup> , eksantem <sup>am</sup>
Sjeldne	Angiødem <sup>a</sup> , erytem <sup>a</sup>
Svært sjeldne	Erythema multiforme <sup>am</sup> , eksfoliativ dermatitt <sup>am</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>am</sup> , Quincke ødem <sup>am</sup> , fotosensitivitet <sup>am</sup>

<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Artralgi <sup>a,am</sup> , hevelser rundt anklene <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Myalgi <sup>am</sup> , muskelkramper <sup>am</sup> , rygg smerter <sup>am</sup>
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Mindre vanlige	Akutt nyresvikt <sup>a</sup> , nedsatt nyrefunksjon <sup>a</sup> , vannlatingsforstyrrelser <sup>am</sup> , nokturi <sup>am</sup> , hyppigere vannlatingsfrekvens <sup>am</sup>
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Mindre vanlige	Impotens <sup>am</sup> , gynekomasti <sup>am</sup>
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Fatigue <sup>am</sup>
Mindre vanlige	Brystsmerter <sup>am</sup> , asteni <sup>am</sup> , smerter <sup>am</sup> , sykdomsfølelse <sup>am</sup>
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige	Hyperkalemi <sup>a</sup>
Mindre vanlige	Forhøyede leverenzzymer <sup>a</sup> , vektøkning <sup>am</sup> , vektreduksjon <sup>am</sup>
Sjeldne	Nedsatt hemoglobin <sup>a</sup> , nedsatt hematokritt <sup>a</sup> , økt kreatinin i blod <sup>a</sup>
Ikke kjent	Hyponatremi <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Bivirkninger observert med Rasilamlo.

<sup>a</sup> Bivirkninger observert ved monoterapi med aliskiren.

<sup>am</sup> Bivirkninger observert ved monoterapi med amlodipin.

\* Perifert ødem er en kjent, doseavhengig bivirkning av amlodipin og har også blitt rapportert i forbindelse med aliskirenbehandling etter markedsføring. Den hyppigst rapporterte bivirkningen av Rasilamlo i kliniske studier var perifert ødem, som oppstod med en frekvens som var lavere enn eller lik frekvensen ved tilsvarende amlodipindoser, men hyppigere enn for aliskiren.

\*\* Isolerte tilfeller av leversykdom med kliniske symptomer og laboratorieprøver forenelig med markant nedsatt leverfunksjon.

\*\*\* Inkludert et tilfelle av ”fulminant leversvikt” rapportert ved bruk etter markedsføring, og hvor en mulig sammenheng med aliskiren ikke kan utelukkes.

#### Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå med Rasilamlo, selv om de ikke ble observert i kliniske studier.

#### Aliskiren

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem har forekommet ved behandling med aliskiren.

I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (opphovning av ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av angioødem eller angioødemlignende reaksjoner ved samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister.

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en allergisk reaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) skal pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

#### *Laboratoriefunn*

I forbindelse med bruk av aliskiren i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde aliskiren ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, HDL ("high density lipoprotein")-kolesterol, fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokritt: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokritt (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen pga. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på RAAS, slik som ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

#### *Pediatrik populasjon*

Basert på den begrensede mengden sikkerhetsdata som er tilgjengelig fra en farmakokinetikkstudie på aliskirenbehandling av 39 hypertensive barn i alderen 6-17 år, er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn antatt å være tilsvarende det som er sett hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-blokkere, er hodepine en vanlig bivirkning hos barn behandlet med aliskiren.

#### *Amlodipin*

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidalt syndrom er rapportert.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

Det er ingen erfaring med overdosering av Rasilamlo. Det mest sannsynlige tegn på overdose med Rasilamlo er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren og amlodipin.

For aliskiren er det mest sannsynlige tegn på overdose hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren.

Tilgjengelige data for amlodipin tyder på at en kraftig overdose kan medføre uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og trolig forlenget systemisk hypotensjon opp mot og inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert for amlodipin.

### Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer med Rasilamlo bør støttende tiltak iverksettes.

Klinisk signifikant hypotensjon pga. overdosering med amlodipin krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon.

En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Magetømming kan være nyttig i enkelte tilfeller. Inntak av aktivt kull hos friske frivillige inntil 10 timer etter inntak av amlodipin 10 mg har vist seg å redusere absorpsjonshastigheten av amlodipin.

Ettersom amlodipin har høy grad av proteinbinding er det ikke sannsynlig at dialyse vil være nyttig.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, reninhemmere, ATC-kode: C09XA53

Rasilamlo kombinerer to antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere og amlodipin tilhører klassen kalsiumantagonister.

### Rasilamlo

Bruken av kombinert behandling med aliskiren og amlodipin skyldes at disse to legemidlene virker på forskjellige, men komplementære systemer som regulerer blodtrykket. Kalsiumkanalblokkere hemmer innstrømmingen av kalsium i vaskulær glatt muskulatur (muskelceller) i åreveggen, dermed forhindres sammentrekningen av glatte muskelceller og vasokonstriksjon. Reninhemmere undertrykker renins enzymatiske aktivitet og blokkerer dermed dannelsen av angiotensin II, det viktigste effektormolekylet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS). Angiotensin II forårsaker vasokonstriksjon og reabsorpsjon av natrium og vann. Amlodipin virker dermed direkte hemmende på vasokonstriksjon og reduserer vaskulær motstand, mens aliskiren også kan hemme vasokonstriksjon ved å kontrollere produksjonen av Ang II, men i tillegg forskyve vann- og natriumbalansen tilbake til det nivå som er nødvendig ved normotensive tilstander. Den kombinerte effekten av aliskiren og amlodipin på disse to sentrale blodtrykksregulerende faktorene (vasokonstriksjon og RAAS-medierte hypertensive effekter) resulterer i bedre antihypertensiv effekt enn det som sees ved monoterapi.

Rasilamlo ble undersøkt i en rekke aktiv- og placebokontrollerte studier og langtidsstudier som totalt inkluderte 5570 hypertensive pasienter med mild til moderat hypertensjon (diastolisk blodtrykk mellom 90 mmHg og 109 mmHg).

Administrering av Rasilamlo én gang daglig hos hypertensive pasienter som ikke var tilfredsstillende kontrollert ved bruk av monoterapi, gav doseavhengige, klinisk betydningsfulle reduksjoner av både systolisk og diastolisk blodtrykk.

Hos pasienter som ikke var tilfredsstillende kontrollert med enten aliskiren eller amlodipin gav Rasilamlo etter 1 uke større blodtryksreduksjoner enn de respektive monoterapiene, og en nær maksimal effekt ble nådd etter fire ukers behandling.

I en studie på 820 randomiserte pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på behandling med aliskiren 300 mg, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på 18,0/13,1 mmHg, noe som var statistisk signifikant større enn ved aliskiren 300 mg monoterapi. Kombinasjonsdosen 300 mg/5 mg viste også statistisk signifikant større blodtryksreduksjon enn aliskiren 300 mg monoterapi. I en subgruppe på 584 pasienter gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin ytterligere gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på henholdsvis 7,9/4,8 mmHg og 11,7/7,7 mmHg for styrkene 300/5 mg og 300/10 mg, sammenlignet med aliskiren 300 mg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i systolisk blodtrykk (SBP)  $\geq 10$  mmHg ved baseline eller endepunkt).

I en studie på 847 randomiserte pasienter, som ikke responderte tilfredsstillende på behandling med amlodipin 10 mg, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på henholdsvis 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, som var statistisk signifikant større enn amlodipin 10 mg monoterapi. I en subgruppe på 549 pasienter gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin ytterligere gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på henholdsvis 4,0/2,2 mmHg og 7,6/4,7 mmHg for styrkene 150/10 mg og 300/10 mg, sammenlignet med amlodipin 10 mg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i SBP  $\geq 10$  mmHg ved baseline eller endepunkt).

I en studie med 545 randomiserte pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på 5 mg amlodipin, gav kombinasjonen aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg en større blodtryksreduksjon enn hos pasientene som kun stod på amlodipin 5 mg.

I en 8-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med parallelle grupper og faktorielt design, med 1688 randomiserte pasienter med mild til moderat hypertensjon gav Rasilamlobehandling ved doser fra 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg doseavhengig, klinisk betydningsfull gjennomsnittlig blodtryksreduksjon (systolisk/diastolisk) i området mellom henholdsvis 20,6/14,0 mmHg og 23,9/16,5 mmHg, sammenlignet med 15,4/10,2 mmHg for aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg for amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg for placebo. Dette var en pasientpopulasjon med gjennomsnittlig blodtrykk på 157,3/99,7 mmHg ved baseline. Blodtryksreduksjonen var statistisk signifikant versus placebo og aliskiren for samtlige doser. Blodtryksreduksjon ved kombinasjonsbehandling ble opprettholdt gjennom hele det 24-timer lange doseringsintervallet. I en subgruppe på 1069 pasienter gav Rasilamlo gjennomsnittlige blodtryksreduksjoner (systolisk/diastolisk) på mellom 20,6/13,6 mmHg og 24,2/17,3 mmHg (subgruppen bestod av pasienter uten abberante verdier, definert som forskjell i SBP  $\geq 10$  mmHg ved baseline eller endepunkt).

Rasilamlos sikkerhet er undersøkt i studier med varighet på inntil ett år.

Rasilamlos effekt på kardiovaskulær totalmortalitet, kardiovaskulær morbiditet og målorganskade er for tiden ukjent.

Rasilamlo er gitt til flere enn 2800 pasienter i avsluttede kliniske studier, inkludert 372 pasienter i ett år eller lengre. Behandling med Rasilamlo ved doser opptil 300 mg/10 mg viste en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for de respektive monoterapiene. Bivirkningsforekomsten viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk tilhørighet. Det var ingen nye bivirkninger som oppstod spesifikt for Rasilamlo, i tillegg til de som allerede er kjente bivirkninger knyttet til de individuelle monoterapiene. I en dobbeltblind, randomisert placebokontrollert studie med 1688 pasienter med mild eller moderat hypertensjon, ble behandlingen avbrutt som følge av kliniske bivirkninger hos 1,7 % av pasientene som ble behandlet med Rasilamlo versus 1,5 % av pasientene som fikk placebo.

### Aliskiren

Aliskiren er en oralt aktiv, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren hypertensive pasienters PRA med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

### *Hypertensjon*

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med et gjennomsnittlig forhold mellom maksimal og minimal verdi for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Aliskiren har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med aliskiren monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Aliskiren hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når det ble gitt i tillegg til hydroklortiazid.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).



I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30 %  $\geq 75$  år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1 %) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med aliskiren alene. Hypotensjon var også mindre vanlig ( $< 1$  %) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren, i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirensgruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller  $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. De endelige resultatene fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensintervall: 0,987, 1,218, 2-sidet  $p=0,0787$ ). I tillegg ble det sett en økt forekomst av bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo (38,2 % versus 30,3 %). Spesielt var det økt forekomst av nyredysfunksjon (14,5 % versus 12,4 %), hyperkalemi (39,1 % versus 29,0 %), hypotensjon-relaterte tilfeller (19,9 % versus 16,3 %) og slagendepunkter (3,4 % versus 2,7 %). Den økte forekomsten av slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Tillegg av 150 mg aliskiren (økt til 300 mg hvis dette ble tolerert) til konvensjonell behandling ble vurdert i en dobbeltblindet placebokontrollert randomisert studie hos 1639 pasienter med redusert ejectivesjonsfraksjon, innlagt på sykehus for et tilfelle av akutt hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV) som var hemodynamisk stabile ved utgangsnivå. Primært endepunkt var kardiovaskulær død eller reinnleggelse på sykehus med hjertesvikt innen 6 måneder; sekundære endepunkter ble vurdert innen 12 måneder.

Studien viste ingen fordel av aliskiren når det ble lagt til standard behandling for akutt hjertesvikt og en økt risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med diabetes mellitus. Studieresultatene indikerte en ikke-signifikant effekt av aliskiren med en hazard ratio på 0,92 (95 % konfidensintervall: 0,76-1,12;  $p=0,41$ , aliskiren vs. placebo). Forskjellige effekter av behandling med aliskiren ble rapportert for total dødelighet innen 12 måneder avhengig av om pasienten hadde diabetes mellitus eller ikke. I undergruppen av pasienter med diabetes mellitus var hazard ratioen 1,64 i favør av placebo (95 % konfidensintervall: 1,15-2,33), mens i undergruppen uten diabetes var hazard ratioen 0,69 i favør av aliskiren (95 % konfidensintervall: 0,50-0,94);  $p$ -verdi for interaksjon = 0,0003. Økt forekomst av hyperkalemi (20,9 % versus 17,5 %), nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon (16,6 % versus 12,1 %) og lavt blodtrykk (17,1 % versus 12,6 %) ble observert i aliskirengruppen sammenliknet med placebo, og var høyere hos pasienter med diabetes.

Det er per i dag ukjent hvorvidt aliskiren har effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

Det finnes per i dag ingen langtidsdata på aliskirens effekt hos pasienter med hjertesvikt.

#### *Elektrofysiologi i hjertet*

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

#### Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasilamlo hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til bindingssteder for dihydropyridin og andre bindingssteder.

Sammentrekingene i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk. Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjerterefrekvens eller plasmakatekolaminnivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastrom uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjertefunksjon ved hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i hjerteindeks uten signifikant påvirkning av  $dP/dt$  eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumkanalblokkere. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær overledning hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer i elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Amlodipin har vist positive kliniske effekter hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumentert koronararteriesykdom.

### *Bruk hos pasienter med hjertesvikt*

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

### *Bruk hos pasienter med hypertensjon*

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (> 6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), forhøyet HDL-kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstre ventrikkel-hypertrofi, verifisert vha. elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), sigarettøyking (21,9 %).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rasilamlo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Aliskiren

#### *Absorpsjon*

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 85 % og AUC med 70 %. Måltid med lavt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 76 % og  $AUC_{0-tau}$  med 67 % ved "steady state" hos hypertensive pasienter. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state-nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

#### *Transportmolekyler*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle.

#### *Distribusjon*

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

### *Biotransformasjon og eliminasjon*

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

### *Linearitet*

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkelt doser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og  $C_{max}$  på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

### *Pediatrik populasjon*

I en farmakokinetisk studie på aliskirenbehandling av 39 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år som ble gitt daglige doser på 2 mg/kg eller 6 mg/kg aliskiren administrert som granulat (3,125 mg/tablett), var farmakokinetiske parametere tilsvarende som hos voksne. Resultatet av denne studien antydte ikke at alder, kroppsvekt eller kjønn har noen signifikant effekt på systemisk eksponering av aliskiren (se pkt. 4.2).

Resultater fra en in vitro MDR1 human vevsstudie antydte et alders- og vevsavhengig mønster for MDR1-(P-gp) transportermodning. En høy interindividuell variasjon av mRNA ekspressionsnivå ble observert (opptil 600 ganger). Hepatisk MDR1 mRNA-ekspressjon var statistisk lavere i prøver fra foster, nyfødte og spedbarn opptil 23 måneder.

Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås. Det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent MDR1 (P-gp)-system (se "Transportmolekyler" over og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3).

### Amlodipin

#### *Absorpsjon*

Etter oralt inntak av terapeutiske doser av amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64 % og 80 %. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

#### *Distribusjon*

Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive pasienter.

### *Biotransformasjon og eliminasjon*

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90 %) til inaktive metabolitter i leveren, med 10 % uforandret amlodipin og 60 % metabolitter utskilt i urinen.

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager.

### *Linearitet*

Amlodipin har lineær farmakokinetikk mellom det terapeutiske doseområdet 5 mg og 10 mg.

### Aliskiren/amlodipin

Etter oralt inntak av Rasilamlo, er median tid til maksimal plasmakonsentrasjon innen 3 timer for aliskiren og 8 timer for amlodipin. Hastigheten og graden av absorpsjon av Rasilamlo ved fastende forhold er omtrent som for aliskiren og amlodipin gitt som individuelle monoterapier. En bioekvivalensstudie ved inntak av et lett måltid er ikke utført for Rasilamlo.

Resultatene fra en studie på mateffekt hvor det ble gitt et standard måltid med høyt fettinnhold sammen med kombinasjonstabletten ved en dose på 300 mg/10 mg, viste at mat reduserer hastigheten og absorpsjonsgraden for aliskiren i kombinasjonstabletten i samme størrelsesorden som for aliskiren monoterapi. Som for monoterapiformuleringen hadde mat ingen effekt på amlodipins farmakokinetikk i kombinasjonstabletten.

### Pasientkarakteristika

#### *Aliskiren*

Aliskiren er et effektivt antihypertensivum til behandling én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

AUC er 50 % høyere hos eldre (> 65 år) enn hos yngre personer. Kjønn, vekt og etnisk tilhørighet har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken til aliskiren.

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og  $C_{\max}$  for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av  $C_{\max}$ , opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### *Amlodipin*

Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos eldre og yngre pasienter.

Amlodipin-clearance har en tendens til å falle hos eldre pasienter, noe som resulterer i økt AUC og eliminasjonshalveringstid. Økt AUC og eliminasjonshalveringstid hos pasienter med kongestiv hjertesvikt var som forventet for denne aldersgruppen i denne studien (se pkt. 4.4).

En studie av populasjonsfarmakokinetikk ble utført på 74 hypertensive barn i alderen 1 til 17 år (med 34 pasienter i alderen 6 til 12 år og 28 pasienter i alderen 13 til 17 år) som fikk mellom 1,25 og 20 mg amlodipin gitt en eller to ganger daglig. Hos barn i alderen 6 til 12 år og hos ungdom i alderen 13-17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time for gutter og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time for jenter. Det ble observert stor individuell variabilitet i eksponering. Data rapportert for barn under 6 år er begrenset.

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon.

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipin-clearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

#### Aliskiren

Karsinogent potensiale ble undersøkt i en 2-årig studie med rotter og en 6-måneders studie med transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et irritasjonspotensiale ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenitetsstudien med rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagent potensiale i *in vitro* og *in vivo* mutagenitetsstudier. Undersøkelsen inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo*-studier med rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

#### *Juvenile Dyrestudier*

En gjentatt dosetoksisitetsstudie ble utført hos juvenile rotter 8 dager etter fødsel med aliskirendoser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag i 4 uker. Høy akutt mortalitet (innen timer) og alvorlig morbiditet ble observert ved 100 og 300 mg/kg/dag (2,3 og 6,8 ganger maksimal anbefalt human dose basert på mg/m<sup>2</sup> hos en voksen pasient på 60 kg). Ingen dødsårsak ble fastslått og det inntraff uten tegn eller prodromalsymptomer. Forholdet mellom dødelig dose ved 100 mg/kg/dag og "nivået med ingen observerte bivirkninger" (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) ved 30 mg/kg/dag er uventet lavt.

En annen gjentatt dosetoksisitetsstudie ble utført i juvenile rotter 14 dager etter fødsel med aliskirendoser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag i 8 uker. Forsinket mortalitet ble observert ved 300 mg/kg/dag (8,5 ganger maksimalt anbefalt human dose basert på mg/m<sup>2</sup> hos en voksen pasient på 60 kg). Ingen dødsårsak ble fastslått.

For de juvenile rottene som overlevde ble ingen effekt på atferd eller reproduksjon observert.

Aliskireneksponering i plasma (AUC) hos 8 dager gamle rotter var nesten 4 ganger høyere enn den hos 14 dager gamle rotter ved 100 mg/kg/dag. Aliskireneksponering i plasma hos 14 dager gamle rotter var mellom 85- og 387 ganger høyere enn den hos 64 dager gamle voksne rotter.

En enkeltdosestudie ble utført i juvenile rotter i alderen 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dager etter fødsel. Ingen mortalitet eller signifikant toksisitet ble observert. Eksponeringen i plasma var omtrent 100 ganger høyere hos 14 dager gamle rotter og 3 ganger høyere hos 21 dager gamle rotter sammenlignet med voksne rotter.

En mekanismestudie ble utført for å undersøke forholdet mellom alder, aliskireneksponering og MDR1 og OATP2-ekspresjonsmodning hos rotter. Resultatet viste at utviklingsmessige endringer av aliskireneksponering samsvarte med ontogenesen til transportermodning i jejunum, lever, nyre og hjerne.

Farmakokinetikken til aliskiren ble evaluert hos rotter i alderen fra 8 til 28 dager etter intravenøs administrasjon av aliskiren 3 mg/kg. Clearance av aliskiren økte på en aldersavhengig måte. Clearance hos 8 eller 14 dager gamle rotter var lik, men ved disse alderene var clearance kun rundt 23 % av clearance hos 21 dager gamle rotter og 16 % av clearance hos 28 dager gamle rotter.

Disse studiene tyder på at overdreven aliskireneksponering (>400 ganger høyere hos 8 dager gamle rotter sammenlignet med voksne rotter) og høy akutt toksisitet hos juvenile rotter er forårsaket av umoden MDR1, noe som antyder at det er en potensiell risiko for overeksponering av aliskiren hos pediatriske pasienter med umodent MDR1 (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

### Amlodipin

Amlodipins sikkerhetsdata er godt etablert, både klinisk og preklinisk.

#### *Reproduksjonstoksisitet*

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

#### *Svekkelse av fertilitet*

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger\* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikkelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

#### *Karsinogenitet, mutagenese*

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus tilsvarende\*, og for rotter dobbelt\* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen effekter relatert til legemidlet på verken gen- eller kromosomnivå.

\* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

### Rasilamlo

Prekliniske sikkerhetsstudier med rotter har vist at kombinasjonen av aliskiren og amlodipin er godt tolerert. Funnene fra 2- og 13-ukers toksisitetsstudier med rotter var i samsvar med funn ved administrering av aliskiren eller amlodipin alene. Det var ingen nye toksisitetsfunn eller økt toksisitet knyttet til noen av komponentene.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Krysspovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

#### Drasjering

Hypromellose

Makrogol

Talkum

Jernoksid, gult (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

PVC/PCTFE – Alu blistere:

18 måneder

PA/Alu/PVC – Alu blistere:

18 måneder

### **6.4 Oppevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter

Multipakninger inneholdende 280 tabletter (20 pakninger på 14)

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 30, 90 tabletter

Endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56x1 tabletter

Multipakninger av endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98x1 tabletter (2 pakninger på 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 56 tabletter.

Multipakninger inneholdende 98 tabletter (2 pakninger på 49) og 280 tabletter (20 pakninger på 14)

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.



**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/686/043-056

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14 april 2011

Dato for siste fornyelse:

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

### **VEDLEGG III**

#### **MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR ENKELTPAKNING /KARTONG FOR ENDOSEPAKNING (perforeerte endoseblistere)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

14 tabletter  
28 tabletter  
30 tabletter  
56 tabletter  
56x1 tablett  
90 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## 10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/686/001	14 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/010	14 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/002	28 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/011	28 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/003	30 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/004	56 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/012	56 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/007	56x1 tablett (PVC/PCTFE endoseblister)
EU/1/11/686/005	90 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/006	98 tabletter (PVC/PCTFE blistere)

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.  
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49x1 tabletter.  
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
Skal ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/11/686/013	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/008	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/686/009	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/014	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blistere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger på 49) tabletter.  
Multipakning som inneholder 280 (20 pakninger på 14) tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/11/686/013	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/008	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/686/009	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/014	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blistere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERE (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)  
KUN KALENDERBLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PERFORERTE ENDOSEBLISTERE (PCTFE)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR ENKELTPAKNING /KARTONG FOR ENDOSEPAKNING (perforeerte endoseblistere)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

14 tabletter  
28 tabletter  
30 tabletter  
56 tabletter  
56x1 tablett  
90 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## 10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/686/015	14 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/024	14 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/016	28 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/025	28 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/017	30 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/018	56 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/026	56 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/021	56x1 tablett (PVC/PCTFE endoseblister)
EU/1/11/686/019	90 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/020	98 tabletter (PVC/PCTFE blistere)

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.  
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49x1 tabletter.  
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
Skal ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/11/686/027	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/022	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/686/023	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/028	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blistere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  
**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger på 49) tabletter.  
Multipakning som inneholder 280 (20 pakninger på 14) tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/11/686/027	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/022	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/686/023	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/028	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blistere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERE (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)  
KUN KALENDERBLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PERFORERTE ENDOSEBLISTERE (PCTFE)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR ENKELTPAKNING /KARTONG FOR ENDOSEPAKNING (perforerte endoseblistere)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

14 tabletter  
28 tabletter  
30 tabletter  
56 tabletter  
56x1 tablett  
90 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/11/686/029	14 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/038	14 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/030	28 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/039	28 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/031	30 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/032	56 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/040	56 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/035	56x1 tablett (PVC/PCTFE endoseblister)
EU/1/11/686/033	90 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/034	98 tabletter (PVC/PCTFE blistere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.  
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49x1 tabletter.  
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
Skal ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/11/686/041	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/036	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/686/037	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/042	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blistere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  
**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger på 49) tabletter.  
Multipakning som inneholder 280 (20 pakninger på 14) tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/11/686/041	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/036	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/686/037	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/042	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blistere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERE (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)  
KUN KALENDERBLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PERFORERTE ENDOSEBLISTERE (PCTFE)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR ENKELTPAKNING /KARTONG FOR ENDOSEPAKNING (perforeerte endoseblistere)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

14 tabletter  
28 tabletter  
30 tabletter  
56 tabletter  
56x1 tablett  
90 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/11/686/043	14 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/052	14 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/044	28 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/053	28 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/045	30 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/046	56 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/054	56 tabletter (PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/049	56x1 tablett (PVC/PCTFE endoseblister)
EU/1/11/686/047	90 tabletter (PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/048	98 tabletter (PVC/PCTFE blistere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.  
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49x1 tabletter.  
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
Skal ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/11/686/055	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/050	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/686/051	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/056	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blistere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  
**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter

Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger på 49) tabletter.  
Multipakning som inneholder 280 (20 pakninger på 14) tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/11/686/055	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/686/050	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/686/051	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/686/056	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blistere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERE (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)  
KUN KALENDERBLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PERFORERTE ENDOSEBLISTERE (PCTFE)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletter  
Aliskiren/amlodipin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter**  
Aliskiren/amlodipin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Rasilamlo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rasilamlo
3. Hvordan du bruker Rasilamlo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rasilamlo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Rasilamlo er og hva det brukes mot**

##### **Hva Rasilamlo er**

Rasilamlo inneholder to virkestoffer som heter aliskiren og amlodipin. Begge disse substansene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk (hypertensjon).

Aliskiren er en reninhemmer. Den reduserer mengden angiotensin II som produseres av kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av slik at blodtrykket senkes.

Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles kalsiumkanalblokkere som hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk. Amlodipin får blodårene til å utvide seg og slappe av, dermed senkes blodtrykket.

Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

##### **Hva Rasilamlo brukes mot**

Rasilamlo brukes for å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med aliskiren eller amlodipin alene.

## 2. Hva du må vite før du bruker Rasilamlo

### Bruk ikke Rasilamlo

- dersom du er allergisk overfor aliskiren eller amlodipin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor andre dihydropyridinderivater (kjent som kalsiumkanalblokkere).
- hvis du har opplevd følgende former for angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge):
  - angioødem ved bruk av aliskiren
  - arvelig angioødem
  - angioødem uten kjent årsak
- hvis du er mellom tredje og niende måned av svangerskapet
- hvis du bruker noen av følgende legemidler
  - ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt)
  - itrakonazol (et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner)
  - kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme)
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling mot høyt blodtrykk med legemidler fra noen av de følgende legemiddelgruppene:
  - en angiotensinkonverterende enzym-hemmer, f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril eller
  - en angiotensin II-reseptorantagonist, f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan
- dersom pasienten er under 2 år gammel
- hvis du har svært lavt blodtrykk
- hvis du lider av sjokk, inkludert kardiogent sjokk
- hvis du har forsnevring av aortahjerteklaffen (aortastenose)
- hvis du har hjertesvikt etter et akutt hjerteinfarkt

**Informér legen din før du bruker Rasilamlo dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.**

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Rasilamlo:

- hvis du har oppkast eller diarè eller dersom du bruker et diuretikum (et legemiddel som øker urinmengden)
- hvis du tidligere har opplevd angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge). Dersom dette oppstår, skal du slutte å bruke Rasilamlo og kontakte legen din
- dersom du får behandling mot høyt blodtrykk med legemidler fra noen av de følgende legemiddelgruppene:
  - en angiotensinkonverterende enzym-hemmer, f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril eller
  - en angiotensin II-reseptorantagonist, f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan
- hvis du har diabetes (høyt blodsukknivå)
- hvis du har hjerteproblemer
- hvis du går på en saltfattig diett
- hvis urinmengden din er merkbart redusert i 24 timer eller mer og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (f.eks. behov for dialyse) eller forsnevring eller blokkering av årene som forsyner nyrene dine med blod
- hvis du har nedsatt nyrefunksjon vil legen din nøye vurdere om Rasilamlo er egnet for deg og vil kanskje igangsette tettere oppfølging av deg
- hvis du har leverproblemer (nedsatt leverfunksjon)
- hvis du har nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i en eller begge nyrene)
- hvis du har alvorlig kongestiv hjertesvikt (en form for hjertesvikt der hjertet ikke kan pumpe tilstrekkelig med blod rundt i kroppen)



Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet ”Bruk ikke Rasilamlo”.

### **Barn og ungdom**

Rasilamlo er for bruk hos voksne.

Rasilamlo må ikke brukes hos barn fra fødsel til 2 år. Bør ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år og bruk hos barn og ungdom fra 6 til 18 år anbefales ikke.

### **Eldre personer**

Hos de fleste pasienter i alderen 65 år og eldre viser dosen på 300 mg av aliskiren ingen ytterligere effekt på reduksjon av blodtrykket sammenlignet med dosen på 150 mg.

### **Andre legemidler og Rasilamlo**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Informér legen din dersom du bruker følgende legemidler:**

- en angiotensin II-reseptorantagonist (ARB) eller en angiotensinkonverterende enzym-hemmer (se også informasjon i avsnittene ”Bruk ikke Rasilamlo” og ”Advarsler og forsiktighetsregler”)
- legemidler som brukes til å senke blodtrykket, diuretika (legemidler som øker urinproduksjonen), spesielt kaliumsparende legemidler, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller heparin
- ketokonazol, et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner
- verapamil, et legemiddel som brukes for å senke høyt blodtrykk, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris
- klaritromycin, telitromycin, erytromycin som er antibiotika som brukes for å behandle infeksjoner
- amiodaron, et legemiddel som brukes for å behandle unormal hjerterytme
- atorvastatin, et legemiddel som brukes for å behandle høyt kolesterol
- furosemid eller torasemid, legemidler som tilhører gruppen diuretika, som brukes for å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser)
- antiepileptika (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon)
- rifampicin, et legemiddel som brukes for å forebygge eller behandle infeksjoner
- johannesurt (*hypericum perforatum*), en urtemedisin som brukes for å bedre stemningsleiet
- visse typer smertestillende som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) (brukes spesielt hos pasienter over 65 år)
- diltiazem, et legemiddel som brukes for å behandle hjerteproblemer
- ritonavir, et legemiddel som brukes for å behandle virusinfeksjoner

### **Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:**

- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, som brukes til å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser)
- enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner, slik som ketokonazol

### **Inntak av Rasilamlo sammen med mat og drikke**

Du bør unngå å ta dette legemidlet sammen med fruktjuice og/eller drikke som inneholder planteekstrakter (inkludert urtete).

### **Graviditet**

Du må ikke ta dette legemidlet hvis du er gravid (se avsnittet ”Bruk ikke Rasilamlo”). Slutt å bruke dette legemidlet umiddelbart og snakk med legen din dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Rasilamlo før du blir gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Rasilamlo. Rasilamlo er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

### **Amming**

Informer legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Rasilamlo er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Amlodipin, et av virkestoffene i Rasilamlo, kan gjøre at du føler deg svimmel og søvning. Dersom du opplever dette skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Rasilamlo**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg og ikke bruk mer enn den anbefalte dosen. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen Rasilamlo er én tablett per dag.

Effekten på blodtrykket sees innen 1 uke og maksimal effekt nås etter ca. 4 uker. Dersom blodtrykket ditt ikke er under kontroll etter 4 til 6 uker kan legen din komme til å justere dosen din.

### **Administrasjonsmåte**

Svelg tablettene hel sammen med litt vann. Du bør ta dette legemidlet en gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør unngå å ta dette legemidlet sammen med fruktjuice og/eller drikke som inneholder planteekstrakter (inkludert urtete). Legen din kan justere dosen din underveis i behandlingen avhengig av blodtrykket ditt.

### **Dersom du tar for mye av Rasilamlo**

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Rasilamlo-tabletter må du snakke med en lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

### **Dersom du har glemt å ta Rasilamlo**

Dersom du glemmer å ta en dose av denne medisinen skal du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom du først husker den glemte dosen dagen etter skal du kun ta den neste tablettene til vanlig tid. Du må **ikke ta** en dobbelt dose (to tabletter på én gang) som erstatning for en glemt tablett.

**Du må ikke slutte å ta denne medisinen**, selv om du føler deg frisk hvis ikke legen din forteller deg at du skal slutte. Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg ganske friske. Det er veldig viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Besvimelse og/eller ørhet knyttet til lavt blodtrykk kan oppstå ved oppstart av Rasilamlobehandlingen. Informer legen din **umiddelbart** dersom du opplever dette.

Som for alle kombinasjoner av to virkestoffer kan det ikke utelukkes at det oppstår bivirkninger som er knyttet til de individuelle virkestoffene. Bivirkningene som tidligere er rapportert for et eller begge de to virkestoffene (aliskiren og amlodipin) i Rasilamlo og oppført under kan oppstå ved behandling med Rasilamlo

##### **Noen bivirkninger kan være alvorlige:**

Et fåtall pasienter har opplevd alvorlige bivirkninger. **Snakk med legen din umiddelbart dersom noe av det følgende inntreffer:**

- Alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber) (*mindre vanlige: kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer*).
- Alvorlig allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, hevelse i ansikt eller leppe eller tunge, pustevansker, svimmelhet (*sjeldne: kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer*).
- Kvalme, tap av matlyst, mørkfarget urin eller gulfarging av hud og øyne (kan være tegn på leversykdommer) (*frekvens ikke kjent*).

##### **Andre bivirkninger kan inkludere:**

**Vanlige** (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- lavt blodtrykk
- hevelser, inkludert hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem)
- diaré
- leddsmerter (artralgi)
- høyt nivå av kalium i blodet
- svimmelhet
- søvnighet
- hodepine
- hetetokter
- smerter i buken
- kvalme
- tretthet
- hjertebank (palpitasjoner)

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- hudutslett (dette kan også være et tegn på allergiske reaksjoner eller angioødem – se ”Sjeldne” bivirkninger nedenfor)
- nyreproblemer inkludert akutt nyresvikt (kraftig nedsatt urinproduksjon)
- alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber)
- hoste
- kløe
- utslett (inkludert kløende utslett og urtikaria)
- forhøyede leverenzymmer
- søvnløshet
- humørforandringer (inkludert angst)
- depresjon
- skjelving
- endret smakssans

- plutselig midlertidig tap av bevissthet
- redusert følsomhet i huden
- prikking eller nummenhet
- synsforstyrrelse (inkludert dobbeltsyn)
- ringende lyd i ørene
- kortpustethet
- rennende nese
- oppkast
- mageubehag etter måltider
- endret avføringsmønster (inkludert diaré og forstoppelse)
- munntørret
- hårtap
- lilla hudflekker
- hudavfarging
- overdreven svetting
- generelt utslett
- muskelsmerter
- muskelkramper
- rygg smerter
- problemer med vannlating
- vannlating om natten
- hyppig vannlating
- impotens
- forstørrede bryster hos menn
- brystmerter
- svakhet
- smerter
- følelse av uvelhet
- vektøkning
- vektreduksjon

**Sjeldne** (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet) og angioødem (hvis symptomer kan være åndenød eller problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet)
- økt nivå av kreatinin i blodet
- rødfarget hud (erytem)
- forvirring

**Svært sjeldne** (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer):

- lavt antall hvite blodceller og blodplater
- høyt blodsukkernivå
- økt muskelstivhet og vansker med å tøye
- følelse av nummenhet eller prikking med brennende følelse i fingre og tær
- hjerteinfarkt
- uregelmessig hjerterytme
- betennelse i blodårene
- sterke smerter i øvre del av magen
- betennelse i mageslimhinnen
- blødning, ømme eller forstørrede gummer
- leverbetennelse
- unormale leverfunksjonstester
- hudreaksjoner med rødfarget hud og avskalling, blemmer på leppene, øyne eller munn
- tørr hud, utslett, kløende utslett

- hudutslett med avskalling eller flassing
- utslett, rød hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber
- hevelser, hovedsakelig i ansikt og svelg
- økt hudfølsomhet for sollys

**Ikke kjent** (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- svimmelhet med følelse av rotasjon
- lavt natriumnivå i blodet

**Snakk med legen din dersom noen av disse bivirkningene påvirker deg alvorlig. Du må kanskje slutte med Rasilamlo.**

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Rasilamlo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter "Utløpsdato/EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Rasilamlo

- Hver Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdrasjert tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som besylat). Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal, vannfri silika, hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, talkum, gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).
- Hver Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdrasjert tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som besylat). Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal, vannfri silika, hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, talkum og gult jernoksid (E172).
- Hver Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdrasjert tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som besylat). Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal, vannfri silika, hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, talkum og gult jernoksid (E172).
- Hver Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdrasjert tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som besylat). Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, hypromellose, makrogol, talkum og gult jernoksid (E172).

### **Hvordan Rasilamlo ser ut og innholdet i pakningen**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter er lysegule, konvekse, ovale filmdrasjerte tabletter, preget med "T2" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter er gule, konvekse, ovale filmdrasjerte tabletter, preget med "T7" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdrasjerte tabletter er mørkegule, konvekse, ovale filmdrasjerte tabletter, preget med "T11" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter er brungule, konvekse, ovale filmdrasjerte tabletter, preget med "T12" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasilamlo er tilgjengelig i pakninger som inneholder 14, 28, 56 eller 98 tabletter (i kalenderblistere), 30 eller 90 tabletter (i vanlige blistere) og 56x1 tablett (i perforerte endoseblistere).

Det finnes også tilgjengelig i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger på 49) og 280 tabletter (20 pakninger på 14) i kalenderblistere og 98x1 tablett (2 pakninger på 49x1) i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

### **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**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

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

**VEDLEGG IV**

**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG SOM ANBEFALER ENDRING I  
VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg



## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC- vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydroklortiazid har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I løpet av rapporteringen av en rekke alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger etter markedsføring fra datakilder vedrørende "hyponatremi" oppstod en bekymring hvilket førte til innsendelse av en kumulativ vurdering fra innehaver av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver). Den kumulative gjennomgangen fant frem 187 tilfeller hvorav 57 var tilstrekkelig dokumentert, i 8 av disse tilfellene kunne ikke en kausal sammenheng utelukkes. I 3 ekstra tilfeller hvor alvorlig hyponatremi ble forbundet med nevrologiske symptomer som hjerneødem eller stor forvirring og cerebralt ødem, kunne heller ikke kausalitet utelukkes.

Innehaver av markedsføringstillatelsen sendte inn en analyse med 1407 tilfeller av "dyspné", i 13 av disse var det positiv dechallenge og 3 tilfeller med positiv reintroduksjon. PRAC vurderte tilfellene av dechallenge og reintroduksjon å være viktig årsakssammenhengende informasjon som bidro til å bekrefte sikkerheten.

I lys av tilgjengelige data om aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydroklortiazid, vurderte PRAC derfor at endringer i produktinformasjonen var berettiget. CHMP er enig med de vitenskapelige konklusjonene gjort av PRAC.

## Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydroklortiazid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder virkestoffet/virkestoffene aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydroklortiazid er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsene.