

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 5 mg amlodipínu (ako besilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetložltá vypuklá oválna tableta so zrezanými hranami s vyrazeným označením „T2” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rasilamlo je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený aliskirenom alebo amlodipínom, keď sa používajú samotné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Rasilamla je jedna tableta denne.

Antihypertenzívny účinok sa prejaví v priebehu 1 týždňa a účinok sa blíži k maximu približne za 4 týždne. Ak sa krvný tlak nezníži po 4 až 6 týždňoch liečby, dávku možno titrovať až do maxima 300 mg aliskirenu/10 mg amlodipínu. Dávka má byť individuálna a upravená podľa klinickej odpovede pacienta.

Rasilamlo sa môže podávať s inými antihypertenzívnymi liekmi s výnimkou použitia v kombinácii s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus alebo poruchu funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Dávkovanie u pacientov nedostatočne liečených monoterapiou aliskirenom alebo amlodipínom
Rasilamlo 150 mg/5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak dostatočne nezníži samotný aliskiren 150 mg alebo amlodipín 5 mg.

Pacientovi, u ktorého sa vyskytnú nežiaduce reakcie obmedzujúce dávku len jednej zo zložiek, možno zmeniť liečbu na Rasilamlo, ktoré obsahuje nižšiu dávku tejto zložky, aby sa dosiahlo podobné zníženie krvného tlaku.

Pred zmenou liečby na fixnú kombináciu možno odporučiť individuálnu titráciu dávky každej z dvoch zložiek. Keď je to klinicky primerané a v zhode s vyššie uvedeným dávkovaním, možno zvážiť priamu zmenu liečby z monoterapie na fixnú kombináciu.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie obličiek

Začiatočnú dávku netreba upraviť u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² a 59-30 ml/min/1,73 m², pozri časti 4.4 a 5.2). Použitie Rasilamla sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Poškodenie funkcie pečene

Odporúčania pre dávkovanie amlodipínu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nestanovili. Farmakokinetika amlodipínu sa neskúmala pri ťažkej poruche funkcie pečene; preto je potrebné postupovať opatrne pri podávaní Rasilamla pacientom s poškodením funkcie pečene.

Starší ľudia (nad 65 rokov)

Skúsenosti s použitím Rasilamla sú obmedzené, najmä u pacientov vo veku 75 rokov a viac. Preto je u týchto pacientov potrebná osobitná opatrnosť. Odporúčaná začiatočná dávka aliskirenu u starších pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Rasilamla u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Rasilamlo je kontraindikované u detí od narodenia do veku menej ako 2 roky a nemá sa používať u detí vo veku 2 až menej ako 6 rokov pre pochybnosti týkajúce sa bezpečnosti ohľadom možnej nadmernej expozície aliskirenu (pozri časti 4.3, 4.4, 5.2 a 5.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé s trochou vody. Rasilamlo sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Súčasnému užitiu s ovocnou šťavou a/alebo nápojmi, ktoré obsahujú rastlinné extrakty (vrátane bylenných čajov), sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na iné dihydropyridínové deriváty.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Súčasné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itrakonazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi P-gp, a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné používanie Rasilamla a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výstupného traktu ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.
- Deti od narodenia do veku menej ako 2 roky (pozri časti 4.2 a 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné informácie

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Rasilamlom má ukončiť (pozri časť 4.8).

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže vyústiť do infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) boli hlásené u citlivých osôb, najmä pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia RAAS kombinovaním aliskirenu s ACEI alebo ARB sa preto neodporúča. Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Srdcové zlyhávanie

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Údaje o kardiovaskulárnej mortalite a morbidite pri aliskirene u pacientov so zlyhávaním srdca nie sú dostupné (pozri časť 5.1).

Aliskiren sa má používať opatrne u pacientov so zlyhávaním srdca liečených furosemidom alebo torasemidom (pozri časť 4.5).

Riziko symptomatickej hypotenzie

Symptomatická hypotenzia by sa mohla po začatí liečby Rasilamlom vyskytnúť v nasledujúcich prípadoch:

- Pacienti s výraznou depléciou objemu alebo pacienti s depléciou soli (napr. pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík), alebo
- Kombinované použitie aliskirenu s inými látkami účinkujúcimi na RAAS.

Deplécia objemu alebo soli sa má korigovať pred podaním Rasilamla, prípadne sa liečba má začať pod dôsledným dohľadom lekára. U pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasilamlom v krátkodobých kontrolovaných klinických skúšaníach bola incidencia hypotenzie nízka (0,2 %).

Poškodenie funkcie obličiek

V klinických skúšaníach sa aliskiren nesledoval u pacientov s hypertenziou s ťažkým poškodením funkcie obličiek (sérový kreatinín ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ alebo 1,70 mg/dl u žien a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ alebo 2,00 mg/dl u mužov a/alebo odhadovaná GFR < 30 ml/min/1,73 m²), dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndrómom alebo renovaskulárnou hypertenziou. Použitie Rasilamla sa neodporúča pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, pri podávaní Rasilamla je potrebná opatnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), choroba srdca, choroba pečene, diabetes mellitus alebo choroba obličiek. Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

Pri použití aliskirenu po uvedení na trh sa pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné.

Poškodenie funkcie pečene

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené. Pri podávaní Rasilamla pacientom s poškodením funkcie pečene je treba postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách, mimoriadna opatrnosť je potrebná u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Rasilamla u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov je preto potrebné postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

Anafylaktické reakcie a angioedém

Anafylaktické reakcie sa pozorovali počas liečby aliskirenom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín-aldosterón, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibitorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh sa zaznamenali angioedém alebo reakcie podobné angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB (pozri časť 4.8).

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozíciou k precitlivenosti.

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak sa objavia anafylaktické reakcie alebo angioedém, Rasilamlo sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili lekárovi akékoľvek príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, opuch tváre, končatín, očí, pier alebo jazyka. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalín. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

Pediatrická populácia

Aliskiren je substrátom *glykoproteínu P* (P-gp) a u detí s nezrelým systémom P-gp ako transportéra liečiv je možná nadmerná expozícia aliskirenu. Vek, v ktorom je transportný systém zrelý, nemožno určiť (pozri časti 5.2 a 5.3). Rasilamlo je preto kontraindikované u detí od narodenia do veku menej ako 2 roky a nemá sa používať u detí vo veku 2 až menej ako 6 rokov.

Obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné zo štúdie farmakokinetiky aliskirenu pri liečbe 39 detí s hypertenziou vo veku 6 až menej ako 18 rokov (pozri časti 4.8 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácia o interakciách Rasilamla

Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií Rasilamla s inými liekmi. Preto sú v tejto časti uvedené informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

U zdravých dobrovoľníkov nespôsobuje súbežné podávanie aliskirenu a amlodipínu významné zmeny expozície v rovnovážnom stave farmakokinetiky (AUC) a maximálnej koncentrácie (C_{max}) ani pri jednej zo zložiek.

Informácie o interakciách aliskirenu

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

- *Silné inhibítory P-gp*

Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje C_{max} aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a C_{max} 5,8-násobne. Preto je kontraindikované súbežné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa (pozri časť 4.2)

- *Ovocná šťava a nápoje obsahujúce rastlinné extrakty*

Podanie ovocnej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a C_{max} aliskirenu. Súčasné podanie grapefruitovej šťavy so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61 % a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38 %. Súčasné podanie 150 mg aliskirenu s pomarančovou šťavou spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 62 % a s jablkovou šťavou zníženie AUC aliskirenu o 63 %. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou polypeptidom transportujúcim organické anióny zložkami ovocnej šťavy v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto ovocná šťava nemá požiť spolu s Rasilamlom. Vplyv nápojov obsahujúcich rastlinné extrakty (vrátane bylenných čajov) na absorpciu aliskirenu sa neskúmalo. Avšak zložky, ktoré potenciálne môžu inhibovať absorpciu aliskirenu sprostredkovanú polypeptidom transportujúcim organické anióny, sú často prítomné v ovocí, zelenine a mnohých iných rastlinných produktoch. Preto sa nápoje, ktoré obsahujú rastlinné extrakty, vrátane bylenných čajov, nemajú požívať spolu s Rasilamlom.

Duálna inhibícia RAAS aliskirenom, ARB alebo ACEI

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACEI, ARB alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Interakcie s P-gp*

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľou (pozri časť 5.2). Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50 %. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

- *Stredne silné inhibítory P-gp*

Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76 % alebo 97 %. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeutickej dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľou. Preto je potrebná opatnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

- *Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére*

Súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasné podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatnosť.

- *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)*

Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín-aldosterón, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môže aliskiren podávaný súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri kombinácii aliskirenu s NSAID vyžaduje opatnosť, najmä u starších pacientov.

- *Furosemid a torasemid*

Súbežné perorálne podávanie aliskirenu a furosemidu neovplyvnilo farmakokinetiku aliskirenu, ale znížilo expozíciu furosemidu o 20-30 % (vplyv aliskirenu na intramuskulárne alebo intravenózne podaný furosemid sa neskúmalo). Po opakovanom podávaní furosemidu (60 mg/deň) súbežne s aliskirenom (300 mg/deň) pacientom so zlyhávaním srdca sa v porovnaní so samotným furosemidom počas prvých 4 hodín znížilo vylučovanie sodíka močom o 31 % a objem moču o 24 %. Telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa súbežne podával furosemid a aliskiren 300 mg (84,6 kg) bola vyššia ako telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa podával samotný furosemid (83,4 kg). Menšie zmeny farmakokinetiky a účinnosti furosemidu sa pozorovali pri aliskirene 150 mg/deň.

Dostupné klinické údaje neukázali používanie vyšších dávok torasemidu po súbežnom podávaní s aliskirenom. Je známe, že vylučovanie torasemidu obličkami je sprostredkované transportermi organických aniónov (OAT). Aliskiren sa minimálne vylučuje obličkami a po perorálnom podaní sa len 0,6% dávky aliskirenu nájde v moči (pozri časť 5.2). Keďže sa zistilo, že aliskiren je substrátom polypeptidu transportujúceho organické anióny 1A2 (OATP1A2) (pozri interakciu s inhibítormi polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)), aliskiren môže znížiť expozíciu torasemidu v plazme ovplyvnením procesu absorpcie.

U pacientov liečených aliskirenom aj perorálne podávaným furosemidom alebo torasemidom sa preto odporúča monitorovať účinky furosemidu alebo torasemidu, keď sa liečba furosemidom, torasemidom alebo aliskirenom začína alebo upravuje, aby sa predišlo zmenám objemu extracelulárnej tekutiny a možným situáciám objemového preťaženia (pozri časť 4.4).

- *Warfarín*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

- *Interakcie s jedlom*

Zistilo sa, že jedlá (s nízkym alebo vysokým obsahom tuku) podstatne znižujú absorpciu aliskirenu (pozri časť 4.2). Dostupné klinické údaje nenaznačujú aditívny účinok rôznych druhov jedál a/alebo nápojov, avšak možnosť zníženia biologickej dostupnosti aliskirenu vyvolaného týmto aditívnym účinkom sa neskúmalo, preto ho nemožno vylúčiť. Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podaniu aliskirenu s ovocnou šťavou alebo nápojmi, ktoré obsahujú rastlinné extrakty, vrátane bylenných čajov.

Žiadne interakcie

- Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách s aliskirenom, patrí acenokumarol, atenolol, celekoxib, pioglitazón, alopurinol, izosorbid-5-mononitrát a hydrochlorotiazid. Nezistili sa nijaké interakcie.
- Súčasné podávanie aliskirenu buď s metformínom (↓28 %), amlodipínom (↑29 %) alebo s cimetidínom (↑19 %) malo za následok zmenu C_{max} alebo AUC aliskirenu o 20 až 30 %. Pri podávaní s atorvastatínom sa AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. Súčasné podávanie aliskirenu nemalo významný vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, metformínu alebo amlodipínu. Z toho vyplýva, že nie je nutné upravovať dávkovanie aliskirenu alebo týchto liečiv pri ich súčasnom podávaní.
- Aliskiren môže mierne znížiť biologickú dostupnosť digoxínu a verapamilu.

- *Interakcie s CYP450*

Aliskiren neinhibuje izoenzýmy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by aliskiren ovplyvňoval systémovú expozíciu látkam, ktoré inhibujú, indukujú alebo sa metabolizujú uvedenými enzýmami. Aliskiren sa minimálne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Preto sa neočakávajú interakcie spôsobené inhibíciou alebo indukciou izoenzýmov CYP450. Inhibítory CYP3A4 však často ovplyvňujú aj P-gp. Možno preto očakávať zvýšenú expozíciu aliskirenu počas súbežného podávania inhibítorov CYP3A4, ktoré inhibujú aj P-gp (pozri ďalšie odkazy na P-gp v časti 4.5).

- *Substráty alebo slabé inhibítory P-gp*

Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. U pokusných zvierat sa preukázalo, že P-gp je významným faktorom určujúcim biologickú dostupnosť aliskirenu. Induktory P-gp (ľubovník bodkovaný, rifampicín) môžu preto znížiť biologickú dostupnosť aliskirenu.

- *Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)*

Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s ovocnou šťavou).

Informácie o interakciách amlodipínu

Účinky iných liekov na amlodipín

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

- *Inhibítory CYP3A4*

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejavovať u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

- *Induktory CYP3A4*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

- *Grapefruitová šťava*

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

- *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

- Antihypertenzívny účinok amlodipínu sa sčítava s antihypertenzívnymi účinkami iných antihypertenzív.
- Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Žiadne interakcie

- V štúdiách klinických interakcií amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Lekári, ktorí predpisujú Rasilamlo, majú poučiť ženy v reprodukčnom veku o potenciálnom riziku počas gravidity. Keďže Rasilamlo sa nemá používať u žien, ktoré plánujú otehotnieť, je treba ešte pred plánovanou graviditou prejsť na vhodnú alternatívnu antihypertenzívnu liečbu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Podávanie iných látok, ktoré priamo pôsobia na RAAS, sa spájalo so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov. Tak ako každý liek, ktorý priamo pôsobí na RAAS, aliskiren sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť amlodipínu v gravidite u ľudí sa nestanovila. Reprodukčné štúdie u potkanov nepreukázali toxicitu okrem oneskorenia dátumu pôrodu a dlhšieho trvania pôrodu pri dávkach 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (pozri časť 5.3). Použitie v gravidite sa odporúča len vtedy, keď nie je bezpečnejšia alternatíva a keď samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Rasilamlo sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity. Rasilamlo je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Ak sa gravidita zistí počas liečby, Rasilamlo sa má preto čo najskôr vysadiť.

Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren a/alebo amlodipín vylučujú do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Keďže údaje o vylučovaní aliskirenu a amlodipínu do mlieka u ľudí alebo zvierat sú nedostatočné/obmedzené, riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Preto sa neodporúča, aby dojčiace ženy užívali Rasilamlo.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Rasilamlom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate pri užívaní Rasilamla.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdiu u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3). Fertilitu potkanov neovplyvnili dávky aliskirenu do 250 mg/kg/deň (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je treba brať do úvahy, že pri užívaní Rasilamla sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacienta užívajúceho amlodipín vyskytnú závraty, bolesť hlavy, únava alebo nauzea, môže to zhoršiť jeho schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Profil bezpečnosti Rasilamla uvedený nižšie vychádza z klinických štúdií vykonaných s Rasilamlom a zo známych profilov bezpečnosti jednotlivých zložiek, aliskirenu a amlodipínu. Informácie o bezpečnosti Rasilamla u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené.

Najčastejšie nežiaduce reakcie na Rasilamlo sú hypotenzia a periférny edém. Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Rasilamla (aliskirene a amlodipíne) a zahrnuté v tabuľkovom zozname nežiaducich reakcií sa môžu vyskytnúť aj pri Rasilamle.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie pozorované pri Rasilamle alebo pri monoterapii jednou alebo oboma zložkami lieku sú uvedené v tabuľke nižšie. Pre nežiaduce reakcie pozorované pri viac ako jednej zo zložiek fixnej kombinácie dávok je najvyššia frekvencia uvedená v tabuľke nižšie.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Leukopénia ^{am} , trombocytopenia ^{am}
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Anafylaktické reakcie ^a , reakcie z precitlivenosti ^a
Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie ^{am}

Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia ^{am}
Psychické poruchy	
Menej časté	Nespavosť ^{am} , zmeny nálady (vrátane úzkosti) ^{am} , depresia ^{am}
Zriedkavé	Zmätenosť ^{am}
Poruchy nervového systému	
Časté	Somnolencia ^{am} , bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby) ^{am}
Menej časté	Tremor ^{am} , dysgeúzia ^{am} , synkopa ^{am} , hypostézia ^{am} , parestézia ^{am}
Veľmi zriedkavé	Hypertónia ^{am} , periférna neuropatia ^{am}
Poruchy oka	
Menej časté	Porucha zraku (vrátane diplopie) ^{am}
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Tinitus ^{am}
Neznáme	Vertigo ^a
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Závraty ^{a,am} , palpitácie ^{a,am} , periférny edém ^{c,a,am*}
Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu ^{am} , arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení) ^{am}
Poruchy ciev	
Časté	Návaly horúčavy ^{am} , hypotenzia ^{c,a,am}
Veľmi zriedkavé	Vaskulitída ^{am}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Dyspnoe ^{a,am} , rinitída ^{am} , kašeľ ^{pa,am}
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka ^a , bolesť brucha ^{am} , nauzea ^{a,am}
Menej časté	Vracanie ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , zmeny vo vyprázdňovaní čriev (vrátane hnačky a zápchy) ^{am} , suchosť v ústach ^{am}
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída ^{am} , gastritída ^{am} , hyperplázia ďasien ^{am}
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi zriedkavé	Hepatitída ^{a,am} , žltacka ^{a,am} , zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajúce cholestáze) ^{am}
Neznáme	Porucha funkcie pečene ^{a,**} , zlyhanie pečene ^{a,***}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu ^a , toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) ^a , reakcií ústnej sliznice ^a , vyrážky ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikária ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , odfarbenie kože ^{am} , hyperhidróza ^{am} , exantém ^{am}
Zriedkavé	Angioedém ^a , erytém ^a
Veľmi zriedkavé	Multiformný erytém ^{am} , exfoliatívna dermatitída ^{am} , Stevensov-Johnsonov syndróm ^{am} , Quinckeho edém ^{am} , fotosenzitivita ^{am}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia ^{a,am} , opuch členkov ^{am}
Menej časté	Myalgia ^{am} , svalové spazmy ^{am} , bolesť chrbta ^{am}

Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek ^a , porucha funkcie obličiek ^a , porucha močenia ^{am} , nyktúria ^{am} , zvýšená frekvencia močenia ^{am}
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Impotencia ^{am} , gynekomastia ^{am}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava ^{am}
Menej časté	Bolesť v hrudníku ^{am} , asténia ^{am} , bolesť ^{am} , celková nevoľnosť ^{am}
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Hyperkaliémia ^a
Menej časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov ^a , zvýšenie telesnej hmotnosti ^{am} , zníženie telesnej hmotnosti ^{am}
Zriedkavé	Zníženie hemoglobínu ^a , zníženie hematokritu ^a , zvýšenie kreatinínu v krvi ^a
Neznáme	Hyponatriémia ^a

^c Nežiaduce reakcie pozorované pri Rasilamle;

^a Nežiaduce reakcie pozorované pri monoterapii aliskirenom;

^{am} Nežiaduce reakcie pozorované pri monoterapii amlodipínom;

* Periférny edém je známa, od dávky závislá nežiaduca reakcia na amlodipín, ktorá bola tiež hlásená pri liečbe aliskirenom po uvedení na trh. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia pri Rasilamle v klinických skúšaníach bol periférny edém, ktorý sa vyskytoval s frekvenciou nižšou alebo rovnakou, ako bola frekvencia pri zodpovedajúcich dávkach amlodipínu, ale s vyššou než pri aliskirene;

** Ojedinelé prípady poruchy funkcie pečene s klinickými príznakmi a výraznejšej dysfunkcie pečene preukázanej laboratórnym vyšetrením;

*** Vráťane jedného prípadu „fulminantného zlyhania pečene“ hláseného pri použití lieku po uvedení na trh, v ktorom nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť s aliskirenom.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Rasilamle, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaníach.

Aliskiren

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a angioedému.

V kontrolovaných klinických skúšaníach sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo príznaky naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Mnohí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém, čo sa v niektorých prípadoch dávalo do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (ACEI alebo ARB).

Po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému alebo reakcií podobných angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB.

Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivenosti/angioedém (zvlášť ťažkostí s dýchaním alebo prehltaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivenosti.

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Vyšetrenia

V kontrolovaných klinických skúšaniach boli klinicky významné zmeny štandardných laboratórných parametrov spojené s podávaním aliskirenu menej časté. V klinických skúšaniach s pacientmi s hypertenziou nemal aliskiren klinicky významný účinok na celkový cholesterol, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno alebo kyselinu močovú.

Hemoglobín a hematokrit: Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadny pacient neukončil účasť na klinickom skúšaní pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných liekoch pôsobiacich na RAAS, napr. pri ACEI a ARB.

Sérový draslík: Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné.

Pediatrická populácia

Na základe obmedzeného množstva údajov o bezpečnosti získaných v štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 detí s hypertenziou vo veku 6-17 rokov sa predpokladá, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné, aké sa pozorujú u dospelých s hypertenziou. Tak ako pri iných blokátoroch RAAS je bolesť hlavy častou nežiaducou udalosťou u detí liečených aliskirenom.

Amlodipín

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nie sú skúsenosti s predávkovaním Rasilamlom. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania Rasilamlom by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu a amlodipínu.

Pri aliskirene najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Na základe dostupných údajov o amlodipíne sa predpokladá, že masívne predávkovanie by mohlo mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a pravdepodobne pretrvávajúca systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku, vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Liečba

Ak pri Rasilamle vznikne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba.

Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania amlodipínom vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane častej kontroly funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia končatín a sledovania objemu cirkulujúcej tekutiny a tvorby moču.

Vazokonstrikčná látka môže pomôcť pri obnovení tonusu ciev a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov požitie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo množstvo absorbovaného amlodipínu.

Keďže amlodipín sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza bude prospešná.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (<2 % perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín, inhibítory renínu, ATC kód: C09XA53

Rasilamlo kombinuje dve antihypertenzívne látky s komplementárnymi mechanizmami zníženia krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu a amlodipín patrí do triedy antagonistov vápnika.

Rasilamlo

Použitie kombinovanej liečby aliskirenom a amlodipínom vychádza z účinkov týchto dvoch liečiv na rôzne, ale komplementárne systémy, ktoré regulujú krvný tlak. Účinok blokátorov kalciových kanálov sa zakladá na bránení vstupu vápnika do buniek hladkého svalstva v stene ciev, čím sa zabráni kontrakcii buniek hladkého svalstva a vazokonstrikcii. Inhibítory renínu potláčajú enzýmovú aktivitu renínu a tým blokujú tvorbu angiotenzínu II, hlavnej efektorovej molekuly systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS). Angiotenzín II spôsobuje vazokonstrikciu a spätnú absorpciu sodíka a vody. Amlodipín tak priamo inhibuje vazokonstrikciu a znižuje cievny odpor, zatiaľ čo aliskiren prostredníctvom regulácie tvorby angiotenzínu II môže tiež inhibovať vazokonstrikciu, ale okrem toho posúva aj rovnováhu vody a sodíka smerom k hodnotám potrebným pre normálny tlak. Výsledkom kombinovaného pôsobenia aliskirenu a amlodipínu na tieto dva centrálné faktory regulácie krvného tlaku (vazokonstrikcia a hypertenzívne účinky sprostredkované RAAS) sú väčšie antihypertenzívne účinky, než aké sa pozorujú pri monoterapii.

Rasilamlo sa skúmalo vo viacerých klinických skúšaní kontrolovaných účinným liekom a placebom, do ktorých bolo zaradených celkovo 5 570 pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou (diastolický krvný tlak medzi 90 mmHg a 109 mmHg).

U pacientov s hypertenziou, ktorých krvný tlak neznížili monoterapie zložkami lieku, vyvolalo podávanie Rasilamla raz denne od dávky závislé, klinicky významné zníženie systolického aj diastolického krvného tlaku.

Pri podávaní pacientom, ktorých krvný tlak neznížil dostatočne buď aliskiren, alebo amlodipín, Rasilamlo vyvoláva po jednom týždni liečby väčšie zníženie krvného tlaku ako monoterapie jednotlivými zložkami a účinok blízky maximu sa dosiahne po štyroch týždňoch liečby.

V štúdií s 820 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 300 mg aliskirenu, kombinácia aliskirenu/amlodipínu 300 mg/10 mg vyvolala priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku 18,0/13,1 mmHg, čo bolo štatisticky významne viac ako pri monoterapii 300 mg aliskirenu. Kombinácia pri dávke 300 mg/5 mg takisto preukázala štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku ako monoterapia 300 mg aliskirenu. V podskupine 584 pacientov kombinácia aliskirenu/amlodipínu vyvolala ďalšie priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 7,9/4,8 mmHg pri liekovej sile 300 mg/5 mg a 11,7/7,7 mmHg pri 300 mg/10 mg v porovnaní s 300 mg aliskirenu (podskupinu tvoria pacienti bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel východiskovej alebo koncovej hodnoty systolického krvného tlaku (SBP) ≥ 10 mmHg).

V štúdií s 847 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 10 mg amlodipínu, kombinácie aliskirenu/amlodipínu 150 mg/10 mg a 300 mg/10 mg vyvolali priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 11,0/9,0 mmHg a 14,4/11,0 mmHg, čo bolo štatisticky viac ako pri monoterapii 10 mg amlodipínu. V podskupine 549 pacientov kombinácia aliskirenu/amlodipínu vyvolala ďalšie priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 4,0/2,2 mmHg pri liekovej sile 150 mg/10 mg a 7,6/4,7 mmHg pri 300 mg/10 mg v porovnaní s 10 mg amlodipínu (podskupinu tvoria pacienti bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel východiskovej alebo koncovej hodnoty SBP ≥ 10 mmHg).

V štúdií s 545 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 5 mg amlodipínu, bolo zníženie krvného tlaku pri kombinácii aliskirenu 150 mg/amlodipínu 5 mg väčšie ako u pacientov, ktorí zostali pri 5 mg amlodipínu.

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s faktoriálnym usporiadaním v paralelných skupinách trvajúcej 8 týždňov u 1 688 randomizovaných pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou vyvolala liečba Rasilamlom v dávkach od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg od dávky závislé, klinicky významné priemerné zníženie (systolického/diastolického) krvného tlaku v rozmedzí od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg, v porovnaní s 15,4/10,2 mmHg pri 300 mg aliskirenu, 21,0/13,8 mmHg pri 10 mg amlodipínu a 6,8/5,4 mmHg pri placebe u populácie pacientov s priemerným východiskovým krvným tlakom 157,3/99,7 mmHg. Tieto hodnoty boli pri všetkých dávkach štatisticky významné oproti placebo a aliskirenu. Zníženie krvného tlaku pri kombinácii pretrvávalo počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami. V podskupine 1 069 pacientov Rasilamlo vyvolalo priemerné zníženie (systolického/diastolického) krvného tlaku v rozmedzí od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podskupina pacientov bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel vo východiskovej alebo koncovej hodnote SBP ≥ 10 mmHg).

Bezpečnosť Rasilamla sa vyhodnotila v štúdiách trvajúcich do jedného roka.

Účinky Rasilamla na mortalitu z akejkoľvek príčiny, kardiovaskulárnu mortalitu, kardiovaskulárnu morbiditu a poškodenie cieľových orgánov nie sú v súčasnosti známe.

Rasilamlo sa podávalo viac než 2 800 pacientom v ukončených klinických skúšaníach, vrátane 372 pacientom počas jedného roka alebo dlhšie. Pri liečbe Rasilamlom v dávkach do 300 mg/10 mg bola celková incidencia nežiaducich reakcií podobná ako pri monoterapiách jednotlivými zložkami. Incidencia nežiaducich udalostí nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom, indexom telesnej hmotnosti, rasou alebo etnickou príslušnosťou. Nevyskytli sa nové nežiaduce reakcie, ktoré by sa objavili osobitne pri Rasilamle navyše oproti už známym reakciám spojeným s jednotlivými monoterapiami. V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 688 pacientmi s ľahkou alebo stredne ťažkou hypertenziou sa liečba ukončila pre klinickú nežiaducu udalosť u 1,7 % pacientov liečených Rasilamlom oproti 1,5 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Inhibíciou enzýmu renín aliskiren inhibuje RAAS v bode aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje hladiny angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné lieky, ktoré inhibujú RAAS (ACEI a antagonisty angiotenzínu II (ARB)), spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80 %. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky rozdielov v účinku na PRA v súčasnosti nie sú známe.

Hypertenzia

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98 % pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90 % maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti. Aliskiren sa sledoval u 1 864 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a u 426 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Klinické skúšania monoterapie aliskirenom preukázali antihypertenzívne účinky porovnateľné s inými triedami antihypertenzív vrátane ACEI a ARB. V porovnaní s diuretikom (hydrochlorotiazid, HCTZ) aliskiren v dávke 300 mg po 12 týždňoch liečby znížil systolický/diastolický tlak krvi o 17,0/12,3 mmHg oproti 14,4/10,5 mmHg pri HCTZ v dávke 25 mg.

Dostupné sú klinické skúšania kombinovanej liečby, v ktorých sa aliskiren pridával k diuretikum hydrochlorotiazidu a betablokátoru atenololu. Znásanlivosť týchto kombinácií bola dobrá. Aliskiren mal aditívny antihypertenzívny účinok, keď sa pridal k hydrochlorotiazidu.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v štúdií noninferiority trvajúcej 9 mesiacov u 901 starších pacientov (≥ 65 rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlorotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znásanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2 % oproti 4,4 %), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6 % oproti 5,0 %).

V štúdiu trvajúcej 8 týždňov u 754 starších (≥ 65 rokov) a starých (30 % ≥ 75 rokov) pacientov s hypertenziou vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na srdcovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Nadmerná hypotenzia sa menej často (0,1 %) pozorovala u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených samotným aliskirenom. Hypotenzia bola tiež menej častá (< 1 %) počas kombinovanej liečby inými antihypertenzívami. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom sa nedokázal „rebound“ účinok na tlak krvi alebo PRA.

V štúdiu trvajúcej 36 týždňov, do ktorej bolo zaradených 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory, sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pridaným k základnej liečbe nezistili zmeny v remodelácii komory, ako sa stanovilo na základe objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, cievnych mozgových príhod a náhlej smrti s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placeba. Avšak u pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol v porovnaní so skupinou placeba významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a poruchy funkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteinúriou a/alebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Konečné výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,097 v prospech placeba (interval spoľahlivosti 95,4 %: 0,987, 1,218, 2-stranné $p=0,0787$). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia nežiaducich udalostí (38,2 % oproti 30,3 %). Zvýšená bola najmä incidencia dysfunkcie obličiek (14,5 % oproti 12,4 %), hyperkaliémie (39,1 % oproti 29,0 %), udalostí súvisiacich s hypotenziou (19,9 % oproti 16,3 %) a ukazovateľov posúdených ako súvisiacich s cievnu mozgovou príhodou (3,4 % oproti 2,7 %). Zvýšenie incidence cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

Aliskiren 150 mg (zvýšené na 300 mg pri znášateľnosti) pridaný ku konvenčnej liečbe sa vyhodnotil v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, randomizovanom klinickom skúšaní u 1 639 pacientov so zníženou ejekčnou frakciou hospitalizovaných pre epizódu akútneho zlyhania srdca (trieda III–IV podľa NYHA), ktorí boli pri zaradení do skúšania hemodynamicky stabilní. Primárnym ukazovateľom bola smrť z kardiovaskulárnych príčin alebo opätovná hospitalizácia pre zlyhanie srdca počas 6 mesiacov; sekundárne ukazovatele sa stanovili v priebehu 12 mesiacov.

Klinické skúšanie preukázalo, že aliskiren nie je prínosom, keď sa pridá ku štandardnej liečbe akútneho zlyhania srdca, a zvýšenie rizika kardiovaskulárnych udalostí u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus. Výsledky skúšania naznačili nevýznamný účinok aliskirenu s pomerom rizika 0,92 (interval spoľahlivosti 95%: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren oproti placebo). Rôzne výsledky liečby aliskirenom sa zaznamenali pri celkovej mortalite počas 12 mesiacov v závislosti od prítomnosti diabetu. V podskupine pacientov, ktorí mali diabetes mellitus, bol pomer rizika 1,64 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95%: 1,15-2,33), zatiaľ čo pomer rizika v podskupine pacientov bez diabetu bol 0,69 v prospech aliskirenu (interval spoľahlivosti 95%: 0,50-0,94); hodnota p pre interakciu = 0,0003. Zvýšená incidencia hyperkaliémie (20,9% oproti 17,5%), poruchy funkcie obličiek/zlyhania obličiek (16,6% oproti 12,1%) a hypotenzie (17,1% oproti 12,6%) sa pozorovala v skupine aliskirenu v porovnaní s placebom a bola vyššia u pacientov s diabetom.

Účinky aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu v súčasnosti nie sú známe.

V súčasnosti nie sú dostupné údaje o dlhodobej účinnosti aliskirenu u pacientov so zlyhávaním srdca.

Elektrofyziológia srdca

Žiadny účinok na interval QT sa nezaznamenal v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa používala štandardná elektrokardiografia a monitorovanie podľa Holtera.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Rasilamle inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta.

Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprievádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie, ani plazmatických hladín katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie glomerulovej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bez zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoatriového uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaní, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Amlodipín preukázal priaznivé klinické účinky u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky dokumentovanou koronárnou chorobou srdca.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnila na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidonom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofiie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidone: pomer rizika (RR) 0,98, 95 % IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidonu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidone: RR 0,96, 95 % IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rasilamom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre esenciálnu hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3 %. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážnom stave znižujú jedlá s nízkym obsahom tuku u pacientov s hypertenziou C_{max} o 76 % a AUC_{0-tau} o 67 %. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní pri podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 2-krát vyššie ako po začiatkovej dávke.

Transportéry

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľou.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51 %) a nezávisí od koncentrácie.

Biotransformácia a eliminácia

Stredný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (78 %). Približne 1,4 % celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6 % dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/h.

Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie C_{max} . Nelinearita môže byť výraznejšia v rovnovážnom stave. Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od linearity sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klírensu.

Pediatrická populácia

V štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 17 rokov, ktorí dostávali denné dávky aliskirenu 2 mg/kg alebo 6 mg/kg podávané ako granuly (3,125 mg/tableta), boli farmakokinetické parametre podobné ako u dospelých. Výsledky tejto štúdie nenaznačili významný účinok veku, telesnej hmotnosti alebo pohlavia na systémovú expozíciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Výsledky štúdie MDR1 *in vitro* v ľudskom tkanive ukázali profil zrenia transportéra MDR1 (P-gp) závislý od veku a tkaniva. Pozorovala sa vysoká interindividuálna variabilita miery expresie mRNA (až 600-násobná). Expresia MDR1 mRNA v pečeni bola štatisticky významne nižšia vo vzorkách od plodov, novorodencov a detí vo veku do 23 mesiacov.

Vek, v ktorom je transportný systém zrelý, nemožno určiť. U detí s nezrelým systémom MDR1 (P-gp) je možná nadmerná expozícia aliskirenu (pozri vyššie „Transportéry“ a časti 4.2, 4.4 a 5.3).

Amlodipín

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa odhadla medzi 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že u pacientov s hypertenziou sa približne 97,5 % cirkulujúceho liečiva viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia a eliminácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom 10 % pôvodnej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne hladiny v plazme sa dosiahnu pri kontinuálnom podávaní za 7-8 dní.

Linearita

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok 5 mg a 10 mg.

Aliskiren/amlodipín

Po perorálnom podaní Rasilamla je medián času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie pri aliskirene do 3 hodín a pri amlodipíne do 8 hodín. Rýchlosť a rozsah absorpcie Rasilamla nalačno sú podobné, ako keď sa aliskiren a amlodipín podávajú osobitne ako monoterapie. Štúdia bioekvivalencie pri požití ľahkého jedla sa pri Rasilamle nevykonala.

Výsledky štúdie vplyvu potravy, v ktorej sa použilo štandardné jedlo s vysokým obsahom tukov s tabletou s fixnou kombináciou 300 mg/10 mg, ukázali, že jedlo znížilo rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu v tablete s fixnou kombináciou v podobnej miere ako pri monoterapii aliskirenom. V súlade s liekom pri monoterapii jedlo nemalo účinok na farmakokinetiku amlodipínu v tablete s fixnou kombináciou.

Charakteristika u pacientov

Aliskiren

Aliskiren podávaný raz denne predstavuje účinnú antihypertenzívnu liečbu dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

AUC je o 50 % vyššia u starších (>65 rokov) ako u mladších osôb. Pohlavie, telesná hmotnosť a etnická príslušnosť nemajú klinicky významný vplyv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom insuficiencie obličiek. Relatívna AUC a C_{max} aliskirenu u osôb s poškodením funkcie obličiek boli v rozmedzí 0,8- až 2-násobku hladín u zdravých osôb po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave. Tieto pozorované zmeny však nekorelovali so závažnosťou poškodenia funkcie obličiek. U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatočného dávkovania aliskirenu (pozri časti 4.2 a 4.4). Použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena C_{max} o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebola významne ovplyvnená u pacientov s ľahkým až ťažkým poškodením funkcie pečene. Vzhľadom na to sa nevyžaduje úprava začiatočnej dávky aliskirenu u pacientov s ľahkým až ťažkým poškodením funkcie pečene.

Amlodipín

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších a mladých osôb. U starších pacientov klírens amlodipínu má tendenciu klesať, s následným zväčšením AUC a predĺžením polčasu eliminácie. Zväčšenie AUC a predĺženie polčasu eliminácie u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca zodpovedali očakávaniu pre vekovú skupinu pacientov v tejto štúdii (pozri časť 4.4).

Štúdia populačnej farmakokinetiky sa vykonala u 74 detí s hypertenziou vo veku od 1 do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktoré dostávali 1,25 až 20 mg amlodipínu podávaného buď raz, alebo dvakrát denne. U 6- až 12-ročných detí a u 13- až 17-ročných dospievajúcich bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 a 27,4 l/h u chlapcov a 16,4 a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami sa pozorovala veľká variabilita expozície. Údaje zaznamenané u detí mladších ako 6-ročných sú obmedzené.

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje.

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60 %. U pacientov s ochorením pečene je preto potrebné postupovať opatrne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aliskiren

Karcinogénny potenciál sa hodnotil v štúdiu na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdiu na transgénnych myšiach trvajúcej 6 mesiacov. Karcinogénny potenciál sa nezistil. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1 500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Hoci aliskiren má známy iritačný potenciál, hranice bezpečnosti zistené u ľudí pri dávke 300 mg počas štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa považovali za dostatočné pri 9- až 11-násobku koncentrácií v stolici alebo 6-násobku koncentrácií v sliznici v porovnaní s 250 mg/kg/deň v štúdiu karcinogenity na potkanoch.

Aliskiren nemal žiadny mutagénny potenciál v štúdiách mutagenity *in vitro* a *in vivo*. Hodnotenie zahŕňalo stanovenia *in vitro* na bakteriálnych bunkách a bunkách cicavcov a stanovenia *in vivo* na potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity s aliskirenom nepreukázali embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu pri dávkach do 600 mg/kg/deň u potkanov alebo 100 mg/kg/deň u králikov. Fertilita, prenatalný vývin a postnatalný vývin neboli ovplyvnené u potkanov pri dávkach do 250 mg/kg/deň. Dávky u potkanov a králikov viedli k systémovej expozícii, ktorá bola u potkanov 1- až 4-krát vyššia a u králikov 5-krát vyššia, než je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (300 mg).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnej nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat sú v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu.

Štúdie s mladými zvieratami

Štúdia toxicity po opakovanom podávaní sa vykonala s mladými potkanmi 8 dní po narodení, ktorým sa 4 týždne podával aliskiren v dávkach 30, 100 alebo 300 mg/kg/deň. Vysoká akútna úmrtnosť (v priebehu hodín) a závažná chorobnosť sa pozorovali pri 100 a 300 mg/kg/deň (2,3- a 6,8-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (MRHD) prepočítanej na mg/m² u dospelého pacienta s hmotnosťou 60 kg) bez určenia príčiny smrti, ktorá nastala bez príznakov alebo prodromálnych príznakov. Pomer letálnej dávky 100 mg/kg/deň a dávky bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) 30 mg/kg/deň je neočakávane nízky.

Ďalšia štúdia toxicity po opakovanom podávaní sa vykonala s mladými potkanmi 14 dní po narodení, ktorým sa 8 týždňov podával aliskiren v dávkach 30, 100 alebo 300 mg/kg/deň. Oneskorená úmrtnosť sa pozorovala pri 300 mg/kg/deň (8,5-násobok MRHD prepočítanej na mg/m² u dospelého pacienta s hmotnosťou 60 kg) bez určenia príčiny smrti.

U mladých potkanov, ktoré prežili, sa nepozorovali účinky na správanie alebo schopnosť reprodukcie.

Expozícia aliskirenu v plazme (AUC) pri dávke 100 mg/kg/deň bola u potkanov vo veku 8 dní takmer 4-krát vyššia ako u potkanov vo veku 14 dní. Expozícia aliskirenu v plazme u potkanov vo veku 14 dní bola 85- až 387-násobne vyššia ako u dospelých potkanov vo veku 64 dní.

Štúdiá toxicity po jednorazovom podaní sa vykonala u mladých potkanov vo veku 14, 21, 24, 28, 31 alebo 36 dní po narodení. Nepozorovala sa žiadna úmrtnosť alebo významná toxicita. Expozícia v plazme bola v porovnaní s dospelými potkanmi približne 100-krát vyššia u potkanov vo veku 14 dní a 3-krát vyššia u potkanov vo veku 21 dní.

Mechanistická štúdiá sa uskutočnila na preskúmanie vzťahu medzi vekom, expozíciou aliskirenu a zrením expresie MDR1 a OATP2 u potkanov. Výsledky ukázali, že vývinové zmeny expozície aliskirenu korelovali s ontogenezou zrenia transportérov v jejune, pečeni, obličkách a mozgu.

Farmakokinetika aliskirenu sa vyhodnotila u potkanov vo veku od 8 do 28 dní po intravenóznom podaní 3 mg/kg aliskirenu. Klírens aliskirenu sa zvyšoval v závislosti od veku. Klírens u potkanov vo veku 8 alebo 14 dní bol podobný, ale v tomto veku predstavoval len asi 23% klírnsu u potkanov vo veku 21 dní a 16% klírnsu u potkanov vo veku 28 dní.

Tieto štúdie ukazujú, že príliš vysoká expozícia aliskirenu (> 400-krát vyššia u 8-dňových potkanov v porovnaní s dospelými potkanmi) a vysoká akútna toxicita u mladých potkanov sú spôsobené nezrelým MDR1, čo naznačuje, že u pediatrických pacientov s nezrelým MDR1 je možná nadmerná expozícia aliskirenu (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Amlodipín

Údaje o bezpečnosti amlodipínu sú overené klinicky aj neklinicky.

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdií s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermíí a počtu zrelých spermatoblastov a Sertoliho podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Rasilamlo

Predklinické štúdie bezpečnosti ukázali, že potkany dobre znášali kombináciu aliskirenu a amlodipínu. Nálezy zo štúdií toxicity pri perorálnom podávaní trvajúcim 2 a 13 týždňov u potkanov sa zhodovali s nálezmi pri aliskirene a amlodipíne, keď sa obe liečivá podávali samostatne. Nezistili sa nové toxické účinky alebo zvýšená závažnosť toxických účinkov, ktoré sa spájajú s niektorou zo zložiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón
Povidón
Magnéziumstearát
Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastenec
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre PVC/PCTFE – Al:
18 mesiacov

Blistre PA/Al/PVC – Al:
18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56, 98 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet (20 balení po 14)

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 30, 90 tabliet
Balenie s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56x1 tabletu
Spoločné balenia s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 98x1 tabletu (2 balenia po 49x1)

Kalendárové blistre PA/Al/PVC – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 98 tabliet (2 balenia po 49) a 280 tabliet (20 balení po 14)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia alebo liekové sily.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/001-014

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. apríl 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 10 mg amlodipínu (ako besilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltá vypuklá oválna tableta so zrezanými hranami s vyrazeným označením „T7” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rasilamlo je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený aliskirenom alebo amlodipínom, keď sa používajú samotné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Rasilamla je jedna tableta denne.

Antihypertenzívny účinok sa prejaví v priebehu 1 týždňa a účinok sa blíži k maximu približne za 4 týždne. Ak sa krvný tlak nezníži po 4 až 6 týždňoch liečby, dávku možno titrovať až do maxima 300 mg aliskirenu/10 mg amlodipínu. Dávka má byť individuálna a upravená podľa klinickej odpovede pacienta.

Rasilamlo sa môže podávať s inými antihypertenzívnymi liekmi s výnimkou použitia v kombinácii s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus alebo poruchu funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Dávkovanie u pacientov nedostatočne liečených monoterapiou aliskirenom alebo amlodipínom
Rasilamlo 150 mg/10 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak dostatočne nezníži samotný amlodipín 10 mg alebo Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Pacientovi, u ktorého sa vyskytnú nežiaduce reakcie obmedzujúce dávku len jednej zo zložiek, možno zmeniť liečbu na Rasilamlo, ktoré obsahuje nižšiu dávku tejto zložky, aby sa dosiahlo podobné zníženie krvného tlaku.

Pred zmenou liečby na fixnú kombináciu možno odporučiť individuálnu titráciu dávky každej z dvoch zložiek. Keď je to klinicky primerané a v zhode s vyššie uvedeným dávkovaním, možno zvážiť priamu zmenu liečby z monoterapie na fixnú kombináciu.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie obličiek

Začiatočnú dávku netreba upraviť u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² a 59-30 ml/min/1,73 m², pozri časti 4.4 a 5.2). Použitie Rasilamla sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Poškodenie funkcie pečene

Odporúčania pre dávkovanie amlodipínu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nestanovili. Farmakokinetika amlodipínu sa neskúmala pri ťažkej poruche funkcie pečene; preto je potrebné postupovať opatrne pri podávaní Rasilamla pacientom s poškodením funkcie pečene.

Starší ľudia (nad 65 rokov)

Skúsenosti s použitím Rasilamla sú obmedzené, najmä u pacientov vo veku 75 rokov a viac. Preto je u týchto pacientov potrebná osobitná opatrnosť. Odporúčaná začiatočná dávka aliskirenu u starších pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Rasilamla u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Rasilamlo je kontraindikované u detí od narodenia do veku menej ako 2 roky a nemá sa používať u detí vo veku 2 až menej ako 6 rokov pre pochybnosti týkajúce sa bezpečnosti ohľadom možnej nadmernej expozície aliskirenu (pozri časti 4.3, 4.4, 5.2 a 5.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé s trochou vody. Rasilamlo sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Súčasnému užitiu s ovocnou šťavou a/alebo nápojmi, ktoré obsahujú rastlinné extrakty (vrátane bylenných čajov), sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na iné dihydropyridínové deriváty.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Súčasné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itrakonazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi P-gp, a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné používanie Rasilamla a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výstupného traktu ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.
- Deti od narodenia do veku menej ako 2 roky (pozri časti 4.2 a 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné informácie

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Rasilamlom má ukončiť (pozri časť 4.8).

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže vyústiť do infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) boli hlásené u citlivých osôb, najmä pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia RAAS kombinovaním aliskirenu s ACEI alebo ARB sa preto neodporúča. Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Srdcové zlyhávanie

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárných príhod a mortalitu.

Údaje o kardiovaskulárnej mortalite a morbidite pri aliskirene u pacientov so zlyhávaním srdca nie sú dostupné (pozri časť 5.1).

Aliskiren sa má používať opatrne u pacientov so zlyhávaním srdca liečených furosemidom alebo torasemidom (pozri časť 4.5).

Riziko symptomatickej hypotenzie

Symptomatická hypotenzia by sa mohla po začatí liečby Rasilamlom vyskytnúť v nasledujúcich prípadoch:

- Pacienti s výraznou depléciou objemu alebo pacienti s depléciou soli (napr. pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík), alebo
- Kombinované použitie aliskirenu s inými látkami účinkujúcimi na RAAS.

Deplécia objemu alebo soli sa má korigovať pred podaním Rasilamla, prípadne sa liečba má začať pod dôsledným dohľadom lekára. U pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasilamlom v krátkodobých kontrolovaných klinických skúšaniach bola incidencia hypotenzie nízka (0,2 %).

Poškodenie funkcie obličiek

V klinických skúšaniach sa aliskiren nesledoval u pacientov s hypertenziou s ťažkým poškodením funkcie obličiek (sérový kreatinín ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ alebo 1,70 mg/dl u žien a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ alebo 2,00 mg/dl u mužov a/alebo odhadovaná GFR < 30 ml/min/1,73 m²), dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndrómom alebo renovaskulárnou hypertenziou. Použitie Rasilamla sa neodporúča pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, pri podávaní Rasilamla je potrebná opatnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), choroba srdca, choroba pečene, diabetes mellitus alebo choroba obličiek. Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

Pri použití aliskirenu po uvedení na trh sa pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné.

Poškodenie funkcie pečene

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené. Pri podávaní Rasilamla pacientom s poškodením funkcie pečene je treba postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách, mimoriadna opatrnosť je potrebná u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Rasilamla u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov je preto potrebné postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

Anafylaktické reakcie a angioedém

Anafylaktické reakcie sa pozorovali počas liečby aliskirenom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín-aldosterón, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibitorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh sa zaznamenali angioedém alebo reakcie podobné angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB (pozri časť 4.8).

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozíciou k precitlivenosti.

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak sa objavia anafylaktické reakcie alebo angioedém, Rasilamlo sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili lekárovi akékoľvek príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, opuch tváre, končatín, očí, pier alebo jazyka. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalín. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

Pediatrická populácia

Aliskiren je substrátom *glykoproteínu P* (P-gp) a u detí s nezrelým systémom P-gp ako transportéra liečiv je možná nadmerná expozícia aliskirenu. Vek, v ktorom je transportný systém zrelý, nemožno určiť (pozri časti 5.2 a 5.3). Rasilamlo je preto kontraindikované u detí od narodenia do veku menej ako 2 roky a nemá sa používať u detí vo veku 2 až menej ako 6 rokov.

Obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné zo štúdie farmakokinetiky aliskirenu pri liečbe 39 detí s hypertenziou vo veku 6 až menej ako 18 rokov (pozri časti 4.8 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácia o interakciách Rasilamla

Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií Rasilamla s inými liekmi. Preto sú v tejto časti uvedené informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

U zdravých dobrovoľníkov nespôsobuje súbežné podávanie aliskirenu a amlodipínu významné zmeny expozície v rovnovážnom stave farmakokinetiky (AUC) a maximálnej koncentrácie (C_{max}) ani pri jednej zo zložiek.

Informácie o interakciách aliskirenu

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

- *Silné inhibítory P-gp*

Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje C_{max} aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a C_{max} 5,8-násobne. Preto je kontraindikované súbežné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa (pozri časť 4.2)

- *Ovocná šťava a nápoje obsahujúce rastlinné extrakty*

Podanie ovocnej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a C_{max} aliskirenu. Súčasné podanie grapefruitovej šťavy so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61 % a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38 %. Súčasné podanie 150 mg aliskirenu s pomarančovou šťavou spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 62 % a s jablkovou šťavou zníženie AUC aliskirenu o 63 %. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou polypeptidom transportujúcim organické anióny zložkami ovocnej šťavy v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto ovocná šťava nemá požiť spolu s Rasilamlom. Vplyv nápojov obsahujúcich rastlinné extrakty (vrátane bylenných čajov) na absorpciu aliskirenu sa neskúmal. Avšak zložky, ktoré potenciálne môžu inhibovať absorpciu aliskirenu sprostredkovanú polypeptidom transportujúcim organické anióny, sú často prítomné v ovocí, zelenine a mnohých iných rastlinných produktoch. Preto sa nápoje, ktoré obsahujú rastlinné extrakty, vrátane bylenných čajov, nemajú požívať spolu s Rasilamlom.

Duálna inhibícia RAAS aliskirenom, ARB alebo ACEI

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACEI, ARB alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Interakcie s P-gp*

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľuchou (pozri časť 5.2). Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50 %. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znížovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

- *Stredne silné inhibítory P-gp*

Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76 % alebo 97 %. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeutickú dávku, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľuchou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

- *Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére*

Súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasné podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť.

- *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)*

Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín-aldosterón, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môže aliskiren podávaný súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri kombinácii aliskirenu s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

- *Furosemid a torasemid*

Súbežné perorálne podávanie aliskirenu a furosemidu neovplyvnilo farmakokinetiku aliskirenu, ale znížilo expozíciu furosemidu o 20-30 % (vplyv aliskirenu na intramuskulárne alebo intravenózne podaný furosemid sa neskúmalo). Po opakovanom podávaní furosemidu (60 mg/deň) súbežne s aliskirenom (300 mg/deň) pacientom so zlyhávaním srdca sa v porovnaní so samotným furosemidom počas prvých 4 hodín znížilo vylučovanie sodíka močom o 31 % a objem moču o 24 %. Telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa súbežne podával furosemid a aliskiren 300 mg (84,6 kg) bola vyššia ako telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa podával samotný furosemid (83,4 kg). Menšie zmeny farmakokinetiky a účinnosti furosemidu sa pozorovali pri aliskirene 150 mg/deň.

Dostupné klinické údaje neukázali používanie vyšších dávok torasemidu po súbežnom podávaní s aliskirenom. Je známe, že vylučovanie torasemidu obličkami je sprostredkované transportérmi organických aniónov (OAT). Aliskiren sa minimálne vylučuje obličkami a po perorálnom podaní sa len 0,6% dávky aliskirenu nájde v moči (pozri časť 5.2). Keďže sa zistilo, že aliskiren je substrátom polypeptidu transportujúceho organické anióny 1A2 (OATP1A2) (pozri interakciu s inhibítormi polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)), aliskiren môže znížiť expozíciu torasemidu v plazme ovplyvnením procesu absorpcie.

U pacientov liečených aliskirenom aj perorálne podávaným furosemidom alebo torasemidom sa preto odporúča monitorovať účinky furosemidu alebo torasemidu, keď sa liečba furosemidom, torasemidom alebo aliskirenom začína alebo upravuje, aby sa predišlo zmenám objemu extracelulárnej tekutiny a možným situáciám objemového preťaženia (pozri časť 4.4).

- *Warfarín*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

- *Interakcie s jedlom*

Zistilo sa, že jedlá (s nízkym alebo vysokým obsahom tuku) podstatne znižujú absorpciu aliskirenu (pozri časť 4.2). Dostupné klinické údaje nenaznačujú aditívny účinok rôznych druhov jedál a/alebo nápojov, avšak možnosť zníženia biologickej dostupnosti aliskirenu vyvolaného týmto aditívnym účinkom sa neskúmala, preto ho nemožno vylúčiť. Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podaniu aliskirenu s ovocnou šťavou alebo nápojmi, ktoré obsahujú rastlinné extrakty, vrátane bylenných čajov.

Žiadne interakcie

- Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách s aliskirenom, patrí acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazón, alopurinol, izosorbid-5-mononitrát a hydrochlorotiazid. Nezistili sa nijaké interakcie.

- Súčasné podávanie aliskirenu buď s metformínom (↓28 %), amlodipínom (↑29 %) alebo s cimetidínom (↑19 %) malo za následok zmenu C_{max} alebo AUC aliskirenu o 20 až 30 %. Pri podávaní s atorvastatínom sa AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. Súčasné podávanie aliskirenu nemalo významný vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, metformínu alebo amlodipínu. Z toho vyplýva, že nie je nutné upravovať dávkovanie aliskirenu alebo týchto liečiv pri ich súčasnom podávaní.

- Aliskiren môže mierne znížiť biologickú dostupnosť digoxínu a verapamilu.

- *Interakcie s CYP450*

Aliskiren neinhibuje izoenzýmy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by aliskiren ovplyvňoval systémovú expozíciu látkam, ktoré inhibujú, indukujú alebo sa metabolizujú uvedenými enzýmami. Aliskiren sa minimálne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Preto sa neočakávajú interakcie spôsobené inhibíciou alebo indukciou izoenzýmov CYP450. Inhibítory CYP3A4 však často ovplyvňujú aj P-gp. Možno preto očakávať zvýšenú expozíciu aliskirenu počas súbežného podávania inhibítorov CYP3A4, ktoré inhibujú aj P-gp (pozri ďalšie odkazy na P-gp v časti 4.5).

- *Substráty alebo slabé inhibítory P-gp*

Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. U pokusných zvierat sa preukázalo, že P-gp je významným faktorom určujúcim biologickú dostupnosť aliskirenu. Induktory P-gp (ľubovník bodkovaný, rifampicín) môžu preto znížiť biologickú dostupnosť aliskirenu.

- *Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)*

Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s ovocnou šťavou).

Informácie o interakciách amlodipínu

Účinky iných liekov na amlodipín

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

- *Inhibítory CYP3A4*

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejavíť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

- *Induktory CYP3A4*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

- *Grapefruitová šťava*

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

- *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

- Antihypertenzívny účinok amlodipínu sa sčítava s antihypertenzívnymi účinkami iných antihypertenzív.

- Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Žiadne interakcie

- V štúdiách klinických interakcií amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Lekári, ktorí predpisujú Rasilamlo, majú poučiť ženy v reprodukčnom veku o potenciálnom riziku počas gravidity. Keďže Rasilamlo sa nemá používať u žien, ktoré plánujú otehotnieť, je treba ešte pred plánovanou graviditou prejsť na vhodnú alternatívnu antihypertenzívnu liečbu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Podávanie iných látok, ktoré priamo pôsobia na RAAS, sa spájalo so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov. Tak ako každý liek, ktorý priamo pôsobí na RAAS, aliskiren sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť amlodipínu v gravidite u ľudí sa nestanovila. Reprodukčné štúdie u potkanov nepreukázali toxicitu okrem oneskorenia dátumu pôrodu a dlhšieho trvania pôrodu pri dávkach 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (pozri časť 5.3). Použitie v gravidite sa odporúča len vtedy, keď nie je bezpečnejšia alternatíva a keď samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Rasilamlo sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity. Rasilamlo je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Ak sa gravidita zistí počas liečby, Rasilamlo sa má preto čo najskôr vysadiť.

Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren a/alebo amlodipín vylučujú do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Keďže údaje o vylučovaní aliskirenu a amlodipínu do mlieka u ľudí alebo zvierat sú nedostatočné/obmedzené, riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Preto sa neodporúča, aby dojčiace ženy užívali Rasilamlo.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Rasilamlom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate pri užívaní Rasilamla.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermíí. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3). Fertilitu potkanov neovplyvnili dávky aliskirenu do 250 mg/kg/deň (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je treba brať do úvahy, že pri užívaní Rasilamla sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacienta užívajúceho amlodipín vyskytnú závraty, bolesť hlavy, únava alebo nauzea, môže to zhoršiť jeho schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Profil bezpečnosti Rasilamla uvedený nižšie vychádza z klinických štúdií vykonaných s Rasilamlom a zo známych profilov bezpečnosti jednotlivých zložiek, aliskirenu a amlodipínu. Informácie o bezpečnosti Rasilamla u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené.

Najčastejšie nežiaduce reakcie na Rasilamlo sú hypotenzia a periférny edém. Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Rasilamla (aliskirene a amlodipíne) a zahrnuté v tabuľkovom zozname nežiaducich reakcií sa môžu vyskytnúť aj pri Rasilamle.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie pozorované pri Rasilamle alebo pri monoterapii jednou alebo oboma zložkami lieku sú uvedené v tabuľke nižšie. Pre nežiaduce reakcie pozorované pri viac ako jednej zo zložiek fixnej kombinácie dávok je najvyššia frekvencia uvedená v tabuľke nižšie.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Leukopénia ^{am} , trombocytopenia ^{am}
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Anafylaktické reakcie ^a , reakcie z precitlivenosti ^a
Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie ^{am}
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia ^{am}
Psychické poruchy	
Menej časté	Nespavosť ^{am} , zmeny nálady (vrátane úzkosti) ^{am} , depresia ^{am}
Zriedkavé	Zmätenosť ^{am}
Poruchy nervového systému	
Časté	Somnolencia ^{am} , bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby) ^{am}
Menej časté	Tremor ^{am} , dysgeúzia ^{am} , synkopa ^{am} , hypestézia ^{am} , parestézia ^{am}
Veľmi zriedkavé	Hypertónia ^{am} , periférna neuropatia ^{am}
Poruchy oka	
Menej časté	Porucha zraku (vrátane diplopie) ^{am}
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Tinitus ^{am}
Neznáme	Vertigo ^a
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Závraty ^{a,am} , palpitácie ^{a,am} , periférny edém ^{c,a,am*}
Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu ^{am} , arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení) ^{am}
Poruchy ciev	
Časté	Návaly horúčavy ^{am} , hypotenzia ^{c,a,am}
Veľmi zriedkavé	Vaskulitída ^{am}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Dyspnoe ^{a,am} , rinitída ^{am} , kašeľ ^{pa,am}
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka ^a , bolesť brucha ^{am} , nauzea ^{a,am}
Menej časté	Vracanie ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , zmeny vo vyprázdňovaní čriev (vrátane hnačky a zápchy) ^{am} , suchosť v ústach ^{am}
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída ^{am} , gastritída ^{am} , hyperplázia d'asien ^{am}
Poruchy pečene a žľových ciest	
Veľmi zriedkavé	Hepatitída ^{a,am} , žltacka ^{a,am} , zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajúce cholestáze) ^{am}
Neznáme	Porucha funkcie pečene ^{a,**} , zlyhanie pečene ^{a***}

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu ^a , toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) ^a , reakcií ústnej sliznice ^a , vyrážky ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikária ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , odfarbenie kože ^{am} , hyperhidróza ^{am} , exantém ^{am}
Zriedkavé	Angioedém ^a , erytém ^a
Veľmi zriedkavé	Multiformný erytém ^{am} , exfoliatívna dermatitída ^{am} , Stevensov-Johnsonov syndróm ^{am} , Quinckeho edém ^{am} , fotosenzitivita ^{am}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia ^{a,am} , opuch členkov ^{am}
Menej časté	Myalgia ^{am} , svalové spazmy ^{am} , bolesť chrbta ^{am}
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek ^a , porucha funkcie obličiek ^a , porucha močenia ^{am} , nyktúria ^{am} , zvýšená frekvencia močenia ^{am}
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Impotencia ^{am} , gynekomastia ^{am}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava ^{am}
Menej časté	Bolesť v hrudníku ^{am} , asténia ^{am} , bolesť ^{am} , celková nevoľnosť ^{am}
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Hyperkaliémia ^a
Menej časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov ^a , zvýšenie telesnej hmotnosti ^{am} , zníženie telesnej hmotnosti ^{am}
Zriedkavé	Zníženie hemoglobínu ^a , zníženie hematokritu ^a , zvýšenie kreatinínu v krvi ^a
Neznáme	Hyponatriémia ^a

^c Nežiaduce reakcie pozorované pri Rasilamle;

^a Nežiaduce reakcie pozorované pri monoterapii aliskirenom;

^{am} Nežiaduce reakcie pozorované pri monoterapii amlodipínom;

* Periférny edém je známa, od dávky závislá nežiaduca reakcia na amlodipín, ktorá bola tiež hlásená pri liečbe aliskirenom po uvedení na trh. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia pri Rasilamle v klinických skúšaníach bol periférny edém, ktorý sa vyskytoval s frekvenciou nižšou alebo rovnakou, ako bola frekvencia pri zodpovedajúcich dávkach amlodipínu, ale s vyššou než pri aliskirene;

** Ojedinelé prípady poruchy funkcie pečene s klinickými príznakmi a výraznejšej dysfunkcie pečene preukázanej laboratórnym vyšetrením;

*** Vrátane jedného prípadu „fulminantného zlyhania pečene“ hláseného pri použití lieku po uvedení na trh, v ktorom nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť s aliskirenom.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Rasilamle, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaníach.

Aliskiren

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a angioedému.

V kontrolovaných klinických skúšaniach sa angioedém a reakcie z precitlivosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo príznaky naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Mnohí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém, čo sa v niektorých prípadoch dávalo do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (ACEI alebo ARB).

Po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému alebo reakcií podobných angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB.

Reakcie z precitlivosti vrátane anafylaktických reakcií sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivosti/angioedém (zvlášť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivosti.

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Vyšetrenia

V kontrolovaných klinických skúšaniach boli klinicky významné zmeny štandardných laboratórnych parametrov spojené s podávaním aliskirenu menej časté. V klinických skúšaniach s pacientmi s hypertenziou nemal aliskiren klinicky významný účinok na celkový cholesterol, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno alebo kyselinu močovú.

Hemoglobín a hematokrit: Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadny pacient neukončil účasť na klinickom skúšaní pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných liekoch pôsobiacich na RAAS, napr. pri ACEI a ARB.

Sérový draslík: Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné.

Pediatrická populácia

Na základe obmedzeného množstva údajov o bezpečnosti získaných v štúdiu farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 detí s hypertenziou vo veku 6-17 rokov sa predpokladá, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné, aké sa pozorujú u dospelých s hypertenziou. Tak ako pri iných blokátoroch RAAS je bolesť hlavy častou nežiaducou udalosťou u detí liečených aliskirenom.

Amlodipín

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramidového syndrómu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nie sú skúsenosti s predávkovaním Rasilamlo. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania Rasilamlo by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu a amlodipínu.

Pri aliskirene najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Na základe dostupných údajov o amlodipíne sa predpokladá, že masívne predávkovanie by mohlo mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a pravdepodobne pretrvávajúca systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku, vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Liečba

Ak pri Rasilamle vznikne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba.

Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania amlodipínom vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane častej kontroly funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia končatín a sledovania objemu cirkulujúcej tekutiny a tvorby moču.

Vazokonstrikčná látka môže pomôcť pri obnovení tonusu ciev a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov požitie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo množstvo absorbovaného amlodipínu.

Keďže amlodipín sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza bude prospešná.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (<2 % perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín, inhibítory renínu, ATC kód: C09XA53

Rasilamlo kombinuje dve antihypertenzívne látky s komplementárnymi mechanizmami zníženia krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu a amlodipín patrí do triedy antagonistov vápnika.

Rasilamlo

Použitie kombinovanej liečby aliskirenom a amlodipínom vychádza z účinkov týchto dvoch liečiv na rôzne, ale komplementárne systémy, ktoré regulujú krvný tlak. Účinok blokátorov kalciových kanálov sa zakladá na bránení vstupu vápnika do buniek hladkého svalstva v stene ciev, čím sa zabráni kontrakcii buniek hladkého svalstva a vazokonstrikcii. Inhibítory renínu potláčajú enzýmovú aktivitu renínu a tým blokujú tvorbu angiotenzínu II, hlavnej efektorovej molekuly systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS). Angiotenzín II spôsobuje vazokonstrikciu a spätnú absorpciu sodíka a vody. Amlodipín tak priamo inhibuje vazokonstrikciu a znižuje cievny odpor, zatiaľ čo aliskiren prostredníctvom regulácie tvorby angiotenzínu II môže tiež inhibovať vazokonstrikciu, ale okrem toho posúva aj rovnováhu vody a sodíka smerom k hodnotám potrebným pre normálny tlak. Výsledkom kombinovaného pôsobenia aliskirenu a amlodipínu na tieto dva centrálné faktory regulácie krvného tlaku (vazokonstrikcia a hypertenzívne účinky sprostredkované RAAS) sú väčšie antihypertenzívne účinky, než aké sa pozorujú pri monoterapii.

Rasilamlo sa skúmalo vo viacerých klinických skúšaní kontrolovaných účinným liekom a placebom, do ktorých bolo zaradených celkovo 5 570 pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou (diastolický krvný tlak medzi 90 mmHg a 109 mmHg).

U pacientov s hypertenziou, ktorých krvný tlak neznížili monoterapie zložkami lieku, vyvolalo podávanie Rasilamla raz denne od dávky závislé, klinicky významné zníženie systolického aj diastolického krvného tlaku.

Pri podávaní pacientom, ktorých krvný tlak neznížil dostatočne buď aliskiren, alebo amlodipín, Rasilamlo vyvoláva po jednom týždni liečby väčšie zníženie krvného tlaku ako monoterapie jednotlivými zložkami a účinok blízky maximu sa dosiahne po štyroch týždňoch liečby.

V štúdií s 820 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 300 mg aliskirenu, kombinácia aliskirenu/amlodipínu 300 mg/10 mg vyvolala priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku 18,0/13,1 mmHg, čo bolo štatisticky významne viac ako pri monoterapii 300 mg aliskirenu. Kombinácia pri dávke 300 mg/5 mg takisto preukázala štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku ako monoterapia 300 mg aliskirenu. V podskupine 584 pacientov kombinácia aliskirenu/amlodipínu vyvolala ďalšie priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 7,9/4,8 mmHg pri liekovej sile 300 mg/5 mg a 11,7/7,7 mmHg pri 300 mg/10 mg v porovnaní s 300 mg aliskirenu (podskupinu tvoria pacienti bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel východiskovej alebo koncovej hodnoty systolického krvného tlaku (SBP) ≥ 10 mmHg).

V štúdií s 847 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 10 mg amlodipínu, kombinácie aliskirenu/amlodipínu 150 mg/10 mg a 300 mg/10 mg vyvolali priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 11,0/9,0 mmHg a 14,4/11,0 mmHg, čo bolo štatisticky viac ako pri monoterapii 10 mg amlodipínu. V podskupine 549 pacientov kombinácia aliskirenu/amlodipínu vyvolala ďalšie priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 4,0/2,2 mmHg pri liekovej sile 150 mg/10 mg a 7,6/4,7 mmHg pri 300 mg/10 mg v porovnaní s 10 mg amlodipínu (podskupinu tvoria pacienti bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel východiskovej alebo koncovej hodnoty SBP ≥ 10 mmHg).

V štúdií s 545 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 5 mg amlodipínu, bolo zníženie krvného tlaku pri kombinácii aliskirenu 150 mg/amlodipínu 5 mg väčšie ako u pacientov, ktorí zostali pri 5 mg amlodipínu.

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s faktoriálovým usporiadaním v paralelných skupinách trvajúcej 8 týždňov u 1 688 randomizovaných pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou vyvolala liečba Rasilamlom v dávkach od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg od dávky závislé, klinicky významné priemerné zníženie (systolického/diastolického) krvného tlaku v rozmedzí od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg, v porovnaní s 15,4/10,2 mmHg pri 300 mg aliskirenu, 21,0/13,8 mmHg pri 10 mg amlodipínu a 6,8/5,4 mmHg pri placebe u populácie pacientov s priemerným východiskovým krvným tlakom 157,3/99,7 mmHg. Tieto hodnoty boli pri všetkých dávkach štatisticky významné oproti placebu a aliskirenu. Zníženie krvného tlaku pri kombinácii pretrvávalo počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami. V podskupine 1 069 pacientov Rasilamlo vyvolalo priemerné zníženie (systolického/diastolického) krvného tlaku v rozmedzí od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podskupina pacientov bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel vo východiskovej alebo koncovej hodnote SBP ≥ 10 mmHg).

Bezpečnosť Rasilamla sa vyhodnotila v štúdiách trvajúcich do jedného roka.

Účinky Rasilamla na mortalitu z akejkoľvek príčiny, kardiovaskulárnu mortalitu, kardiovaskulárnu morbiditu a poškodenie cieľových orgánov nie sú v súčasnosti známe.

Rasilamlo sa podávalo viac než 2 800 pacientom v ukončených klinických skúšaniach, vrátane 372 pacientom počas jedného roka alebo dlhšie. Pri liečbe Rasilamlom v dávkach do 300 mg/10 mg bola celková incidencia nežiaducich reakcií podobná ako pri monoterapiách jednotlivými zložkami. Incidencia nežiaducich udalostí nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom, indexom telesnej hmotnosti, rasou alebo etnickou príslušnosťou. Nevyskytli sa nové nežiaduce reakcie, ktoré by sa objavili osobitne pri Rasilamle navyše oproti už známym reakciám spojeným s jednotlivými monoterapiami. V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 688 pacientmi s ľahkou alebo stredne ťažkou hypertenziou sa liečba ukončila pre klinickú nežiaducu udalosť u 1,7 % pacientov liečených Rasilamlom oproti 1,5 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Inhibíciou enzýmu renín aliskiren inhibuje RAAS v bode aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje hladiny angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné lieky, ktoré inhibujú RAAS (ACEI a antagonisty angiotenzínu II (ARB)), spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej reninovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80 %. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky rozdielov v účinku na PRA v súčasnosti nie sú známe.

Hypertenzia

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávaajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98 % pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90 % maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti. Aliskiren sa sledoval u 1 864 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a u 426 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Klinické skúšania monoterapie aliskirenom preukázali antihypertenzívne účinky porovnateľné s inými triedami antihypertenzív vrátane ACEI a ARB. V porovnaní s diuretikom (hydrochlorotiazid, HCTZ) aliskiren v dávke 300 mg po 12 týždňoch liečby znížil systolický/diastolický tlak krvi o 17,0/12,3 mmHg oproti 14,4/10,5 mmHg pri HCTZ v dávke 25 mg.

Dostupné sú klinické skúšania kombinovanej liečby, v ktorých sa aliskiren pridával k diuretikum hydrochlorotiazidu a betablokátoru atenololu. Znášanlivosť týchto kombinácií bola dobrá. Aliskiren mal aditívny antihypertenzívny účinok, keď sa pridal k hydrochlorotiazidu.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v štúdiu noninferiority trvajúcej 9 mesiacov u 901 starších pacientov (≥ 65 rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlorotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2 % oproti 4,4 %), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6 % oproti 5,0 %).

V štúdiu trvajúcej 8 týždňov u 754 starších (≥ 65 rokov) a starých (30 % ≥ 75 rokov) pacientov s hypertenziou vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na srdcovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Nadmerná hypotenzia sa menej často (0,1 %) pozorovala u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených samotným aliskirenom. Hypotenzia bola tiež menej častá (< 1 %) počas kombinovanej liečby inými antihypertenzívami. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom sa nedokázal „rebound“ účinok na tlak krvi alebo PRA.

V štúdiu trvajúcej 36 týždňov, do ktorej bolo zaradených 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory, sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pridaným k základnej liečbe nezistili zmeny v remodelácii komory, ako sa stanovilo na základe objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarctov myokardu, cievnych mozgových príhod a náhlej smrti s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placebo. Avšak u pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol v porovnaní so skupinou placebo významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a poruchy funkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteinúriou a/alebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Konečné výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,097 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95,4 %: 0,987, 1,218, 2-stranné $p=0,0787$). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia nežiaducich udalostí (38,2 % oproti 30,3 %). Zvýšená bola najmä incidencia dysfunkcie obličiek (14,5 % oproti 12,4 %), hyperkaliémie (39,1 % oproti 29,0 %), udalostí súvisiacich s hypotenziou (19,9 % oproti 16,3 %) a ukazovateľov posúdených ako súvisiacich s cievnou mozgovou príhodou (3,4 % oproti 2,7 %). Zvýšenie incidence cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

Aliskiren 150 mg (zvýšené na 300 mg pri znášanlivosti) pridaný ku konvenčnej liečbe sa vyhodnotil v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, randomizovanom klinickom skúšaní u 1 639 pacientov so zníženou ejekčnou frakciou hospitalizovaných pre epizódu akútneho zlyhania srdca (trieda III–IV podľa NYHA), ktorí boli pri zaradení do skúšania hemodynamicky stabilní. Primárnym ukazovateľom bola smrť z kardiovaskulárnych príčin alebo opätovná hospitalizácia pre zlyhanie srdca počas 6 mesiacov; sekundárne ukazovatele sa stanovili v priebehu 12 mesiacov.

Klinické skúšanie preukázalo, že aliskiren nie je prínosom, keď sa pridá ku štandardnej liečbe akútneho zlyhania srdca, a zvýšenie rizika kardiovaskulárnych udalostí u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus. Výsledky skúšania naznačili nevýznamný účinok aliskirenu s pomerom rizika 0,92 (interval spoľahlivosti 95%: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren oproti placebo). Rôzne výsledky liečby aliskirenom sa zaznamenali pri celkovej mortalite počas 12 mesiacov v závislosti od prítomnosti diabetu. V podskupine pacientov, ktorí mali diabetes mellitus, bol pomer rizika 1,64 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95%: 1,15-2,33), zatiaľ čo pomer rizika v podskupine pacientov bez diabetu bol 0,69 v prospech aliskirenu (interval spoľahlivosti 95%: 0,50-0,94); hodnota p pre interakciu = 0,0003. Zvýšená incidencia hyperkaliémie (20,9% oproti 17,5%), poruchy funkcie obličiek/zlyhania obličiek (16,6% oproti 12,1%) a hypotenzie (17,1% oproti 12,6%) sa pozorovala v skupine aliskirenu v porovnaní s placebom a bola vyššia u pacientov s diabetom.

Účinky aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu v súčasnosti nie sú známe.

V súčasnosti nie sú dostupné údaje o dlhodobej účinnosti aliskirenu u pacientov so zlyhávaním srdca.

Elektrofyziológia srdca

Žiadny účinok na interval QT sa nezaznamenal v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa používala štandardná elektrokardiografia a monitorovanie podľa Holtera.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Rasilamle inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta.

Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprievádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie, ani plazmatických hladín katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie glomerulovej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bez zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoátriového uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaní, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Amlodipín preukázal priaznivé klinické účinky u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky dokumentovanou koronárnou chorobou srdca.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia morbidít a mortalít s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnila na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidonom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidone: pomer rizika (RR) 0,98, 95 % IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidonu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidone: RR 0,96, 95 % IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rasilamlom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre esenciálnu hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3 %. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážnom stave znižujú jedlá s nízkym obsahom tuku u pacientov s hypertenziou C_{max} o 76 % a AUC_{0-tau} o 67 %. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní pri podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 2-krát vyššie ako po začiatkovej dávke.

Transportéry

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľou.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51 %) a nezávisí od koncentrácie.

Biotransformácia a eliminácia

Stredný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (78 %). Približne 1,4 % celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6 % dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/h.

Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie C_{max} . Nelinearita môže byť výraznejšia v rovnovážnom stave. Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od linearity sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klírensu.

Pediatrická populácia

V štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 17 rokov, ktorí dostávali denné dávky aliskirenu 2 mg/kg alebo 6 mg/kg podávané ako granuly (3,125 mg/tableta), boli farmakokinetické parametre podobné ako u dospelých. Výsledky tejto štúdie nenaznačili významný účinok veku, telesnej hmotnosti alebo pohlavia na systémovú expozíciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Výsledky štúdie MDR1 *in vitro* v ľudskom tkanive ukázali profil zrenia transportéra MDR1 (P-gp) závislý od veku a tkaniva. Pozorovala sa vysoká interindividuálna variabilita miery expresie mRNA (až 600-násobná). Expresia MDR1 mRNA v pečeni bola štatisticky významne nižšia vo vzorkách od plodov, novorodencov a detí vo veku do 23 mesiacov.

Vek, v ktorom je transportný systém zrelý, nemožno určiť. U detí s nezrelým systémom MDR1 (P-gp) je možná nadmerná expozícia aliskirenu (pozri vyššie „Transportéry“ a časti 4.2, 4.4 a 5.3).

Amlodipín

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa odhadla medzi 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že u pacientov s hypertenziou sa približne 97,5 % cirkulujúceho liečiva viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia a eliminácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom 10 % pôvodnej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne hladiny v plazme sa dosiahnu pri kontinuálnom podávaní za 7-8 dní.

Linearita

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok 5 mg a 10 mg.

Aliskiren/amlodipín

Po perorálnom podaní Rasilamla je medián času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie pri aliskirene do 3 hodín a pri amlodipíne do 8 hodín. Rýchlosť a rozsah absorpcie Rasilamla nalačno sú podobné, ako keď sa aliskiren a amlodipín podávajú osobitne ako monoterapie. Štúdia bioekvivalencie pri požití ľahkého jedla sa pri Rasilamle nevykonala.

Výsledky štúdie vplyvu potravy, v ktorej sa použilo štandardné jedlo s vysokým obsahom tukov s tabletou s fixnou kombináciou 300 mg/10 mg, ukázali, že jedlo znížilo rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu v tablete s fixnou kombináciou v podobnej miere ako pri monoterapii aliskirenom. V súlade s liekom pri monoterapii jedlo nemalo účinok na farmakokinetiku amlodipínu v tablete s fixnou kombináciou.

Charakteristika u pacientov

Aliskiren

Aliskiren podávaný raz denne predstavuje účinnú antihypertenzívnu liečbu dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

AUC je o 50 % vyššia u starších (>65 rokov) ako u mladších osôb. Pohlavie, telesná hmotnosť a etnická príslušnosť nemajú klinicky významný vplyv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom insuficiencie obličiek. Relatívna AUC a C_{max} aliskirenu u osôb s poškodením funkcie obličiek boli v rozmedzí 0,8- až 2-násobku hladín u zdravých osôb po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave. Tieto pozorované zmeny však nekorelovali so závažnosťou poškodenia funkcie obličiek. U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatočného dávkovania aliskirenu (pozri časti 4.2 a 4.4). Použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena C_{max} o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebola významne ovplyvnená u pacientov s ľahkým až ťažkým poškodením funkcie pečene. Vzhľadom na to sa nevyžaduje úprava začiatočnej dávky aliskirenu u pacientov s ľahkým až ťažkým poškodením funkcie pečene.

Amlodipín

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších a mladých osôb. U starších pacientov klírens amlodipínu má tendenciu klesať, s následným zväčšením AUC a predĺžením polčasu eliminácie. Zväčšenie AUC a predĺženie polčasu eliminácie u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca zodpovedali očakávaniu pre vekovú skupinu pacientov v tejto štúdií (pozri časť 4.4).

Štúdia populačnej farmakokinetiky sa vykonala u 74 detí s hypertenziou vo veku od 1 do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktoré dostávali 1,25 až 20 mg amlodipínu podávaného buď raz, alebo dvakrát denne. U 6- až 12-ročných detí a u 13- až 17-ročných dospelých bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 a 27,4 l/h u chlapcov a 16,4 a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami sa pozorovala veľká variabilita expozície. Údaje zaznamenané u detí mladších ako 6-ročných sú obmedzené.

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje.

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60 %. U pacientov s ochorením pečene je preto potrebné postupovať opatrne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aliskiren

Karcinogénny potenciál sa hodnotil v štúdií na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdií na transgénných myšiach trvajúcej 6 mesiacov. Karcinogénny potenciál sa nezistil. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1 500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Hoci aliskiren má známy iritačný potenciál, hranice bezpečnosti zistené u ľudí pri dávke 300 mg počas štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa považovali za dostatočné pri 9- až 11-násobku koncentrácií v stolici alebo 6-násobku koncentrácií v sliznici v porovnaní s 250 mg/kg/deň v štúdií karcinogenity na potkanoch.

Aliskiren nemal žiadny mutagénny potenciál v štúdiách mutagenity *in vitro* a *in vivo*. Hodnotenie zahŕňalo stanovenia *in vitro* na bakteriálnych bunkách a bunkách cicavcov a stanovenia *in vivo* na potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity s aliskirenom nepreukázali embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu pri dávkach do 600 mg/kg/deň u potkanov alebo 100 mg/kg/deň u králikov. Fertilita, prenatalný vývin a postnatalný vývin neboli ovplyvnené u potkanov pri dávkach do 250 mg/kg/deň. Dávky u potkanov a králikov viedli k systémovej expozícii, ktorá bola u potkanov 1- až 4-krát vyššia a u králikov 5-krát vyššia, než je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (300 mg).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnej nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat sú v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu.

Štúdie s mladými zvieratami

Štúdia toxicity po opakovanom podávaní sa vykonala s mladými potkanmi 8 dní po narodení, ktorým sa 4 týždne podával aliskiren v dávkach 30, 100 alebo 300 mg/kg/deň. Vysoká akútna úmrtnosť (v priebehu hodín) a závažná chorobnosť sa pozorovali pri 100 a 300 mg/kg/deň (2,3- a 6,8-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (MRHD) prepočítanej na mg/m² u dospelého pacienta s hmotnosťou 60 kg) bez určenia príčiny smrti, ktorá nastala bez príznakov alebo prodromálnych príznakov. Pomer letálnej dávky 100 mg/kg/deň a dávky bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) 30 mg/kg/deň je neočakávane nízky.

Ďalšia štúdia toxicity po opakovanom podávaní sa vykonala s mladými potkanmi 14 dní po narodení, ktorým sa 8 týždňov podával aliskiren v dávkach 30, 100 alebo 300 mg/kg/deň. Oneskorená úmrtnosť sa pozorovala pri 300 mg/kg/deň (8,5-násobok MRHD prepočítanej na mg/m² u dospelého pacienta s hmotnosťou 60 kg) bez určenia príčiny smrti.

U mladých potkanov, ktoré prežili, sa nepozorovali účinky na správanie alebo schopnosť reprodukcie.

Expozícia aliskirenu v plazme (AUC) pri dávke 100 mg/kg/deň bola u potkanov vo veku 8 dní takmer 4-krát vyššia ako u potkanov vo veku 14 dní. Expozícia aliskirenu v plazme u potkanov vo veku 14 dní bola 85- až 387-násobne vyššia ako u dospelých potkanov vo veku 64 dní.

Štúdia toxicity po jednorazovom podaní sa vykonala u mladých potkanov vo veku 14, 21, 24, 28, 31 alebo 36 dní po narodení. Nepozorovala sa žiadna úmrtnosť alebo významná toxicita. Expozícia v plazme bola v porovnaní s dospelými potkanmi približne 100-krát vyššia u potkanov vo veku 14 dní a 3-krát vyššia u potkanov vo veku 21 dní.

Mechanistická štúdia sa uskutočnila na preskúmanie vzťahu medzi vekom, expozíciou aliskirenu a zrením expresie MDR1 a OATP2 u potkanov. Výsledky ukázali, že vývinové zmeny expozície aliskirenu korelovali s ontogéznou zrenia transportérov v jejune, pečeni, obličkách a mozgu.

Farmakokinetika aliskirenu sa vyhodnotila u potkanov vo veku od 8 do 28 dní po intravenóznom podaní 3 mg/kg aliskirenu. Klírens aliskirenu sa zvyšoval v závislosti od veku. Klírens u potkanov vo veku 8 alebo 14 dní bol podobný, ale v tomto veku predstavoval len asi 23% klírensu u potkanov vo veku 21 dní a 16% klírensu u potkanov vo veku 28 dní.

Tieto štúdie ukazujú, že príliš vysoká expozícia aliskirenu (> 400-krát vyššia u 8-dňových potkanov v porovnaní s dospelými potkanmi) a vysoká akútna toxicita u mladých potkanov sú spôsobené nezrelým MDR1, čo naznačuje, že u pediatrických pacientov s nezrelým MDR1 je možná nadmerná expozícia aliskirenu (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Amlodipín

Údaje o bezpečnosti amlodipínu sú overené klinicky aj neklinicky.

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermíí a počtu zrelých spermatoblastov a Sertolihov podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Rasilamlo

Predklinické štúdie bezpečnosti ukázali, že potkany dobre znášali kombináciu aliskirenu a amlodipínu. Nálezy zo štúdií toxicity pri perorálnom podávaní trvajúcim 2 a 13 týždňov u potkanov sa zhodovali s nálezmi pri aliskirene a amlodipíne, keď sa obe liečivá podávali samostatne. Nezistili sa nové toxické účinky alebo zvýšená závažnosť toxických účinkov, ktoré sa spájajú s niektorou zo zložiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón
Povidón
Magnéziumstearát
Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastenec
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre PVC/PCTFE – Al:
18 mesiacov

Blistre PA/Al/PVC – Al:
18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56, 98 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet (20 balení po 14)

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 30, 90 tabliet
Balenie s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56x1 tabletu
Spoločné balenia s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 98x1 tabletu (2 balenia po 49x1)

Kalendárové blistre PA/Al/PVC – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 98 tabliet (2 balenia po 49) a 280 tabliet (20 balení po 14)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia alebo liekové sily.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/015-028

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. apríl 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 5 mg amlodipínu (ako besilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tmavožltá vypuklá oválna tableta so zrezanými hranami s vyrazeným označením „T11” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rasilamlo je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený aliskirenom alebo amlodipínom, keď sa používajú samotné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Rasilamla je jedna tableta denne.

Antihypertenzívny účinok sa prejaví v priebehu 1 týždňa a účinok sa blíži k maximu približne za 4 týždne. Ak sa krvný tlak nezníži po 4 až 6 týždňoch liečby, dávku možno titrovať až do maxima 300 mg aliskirenu/10 mg amlodipínu. Dávka má byť individuálna a upravená podľa klinickej odpovede pacienta.

Rasilamlo sa môže podávať s inými antihypertenzívnymi liekmi s výnimkou použitia v kombinácii s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus alebo poruchu funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Dávkovanie u pacientov nedostatočne liečených monoterapiou aliskirenom alebo amlodipínom
Rasilamlo 300 mg/5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak dostatočne nezníži samotný aliskiren 300 mg alebo Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Pacientovi, u ktorého sa vyskytnú nežiaduce reakcie obmedzujúce dávku len jednej zo zložiek, možno zmeniť liečbu na Rasilamlo, ktoré obsahuje nižšiu dávku tejto zložky, aby sa dosiahlo podobné zníženie krvného tlaku.

Pred zmenou liečby na fixnú kombináciu možno odporučiť individuálnu titráciu dávky každej z dvoch zložiek. Keď je to klinicky primerané a v zhode s vyššie uvedeným dávkovaním, možno zvážiť priamu zmenu liečby z monoterapie na fixnú kombináciu.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie obličiek

Začiatočnú dávku netreba upraviť u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² a 59-30 ml/min/1,73 m², pozri časti 4.4 a 5.2). Použitie Rasilamla sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Poškodenie funkcie pečene

Odporúčania pre dávkovanie amlodipínu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nestanovili. Farmakokinetika amlodipínu sa neskúmala pri ťažkej poruche funkcie pečene; preto je potrebné postupovať opatrne pri podávaní Rasilamla pacientom s poškodením funkcie pečene.

Starší ľudia (nad 65 rokov)

Skúsenosti s použitím Rasilamla sú obmedzené, najmä u pacientov vo veku 75 rokov a viac. Preto je u týchto pacientov potrebná osobitná opatrnosť. Odporúčaná začiatočná dávka aliskirenu u starších pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Rasilamla u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Rasilamlo je kontraindikované u detí od narodenia do veku menej ako 2 roky a nemá sa používať u detí vo veku 2 až menej ako 6 rokov pre pochybnosti týkajúce sa bezpečnosti ohľadom možnej nadmernej expozície aliskirenu (pozri časti 4.3, 4.4, 5.2 a 5.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé s trochou vody. Rasilamlo sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Súčasnému užitiu s ovocnou šťavou a/alebo nápojmi, ktoré obsahujú rastlinné extrakty (vrátane bylenných čajov), sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na iné dihydropyridínové deriváty.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Súčasné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itrakonazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi P-gp, a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné používanie Rasilamla a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výstupného traktu ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.
- Deti od narodenia do veku menej ako 2 roky (pozri časti 4.2 a 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné informácie

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Rasilamlom má ukončiť (pozri časť 4.8).

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže vyústiť do infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) boli hlásené u citlivých osôb, najmä pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia RAAS kombinovaním aliskirenu s ACEI alebo ARB sa preto neodporúča. Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Srdcové zlyhávanie

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárných príhod a mortalitu.

Údaje o kardiovaskulárnej mortalite a morbidite pri aliskirene u pacientov so zlyhávaním srdca nie sú dostupné (pozri časť 5.1).

Aliskiren sa má používať opatrne u pacientov so zlyhávaním srdca liečených furosemidom alebo torasemidom (pozri časť 4.5).

Riziko symptomatickej hypotenzie

Symptomatická hypotenzia by sa mohla po začatí liečby Rasilamlom vyskytnúť v nasledujúcich prípadoch:

- Pacienti s výraznou depléciou objemu alebo pacienti s depléciou soli (napr. pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík), alebo
- Kombinované použitie aliskirenu s inými látkami účinkujúcimi na RAAS.

Deplécia objemu alebo soli sa má korigovať pred podaním Rasilamla, prípadne sa liečba má začať pod dôsledným dohľadom lekára. U pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasilamlom v krátkodobých kontrolovaných klinických skúšaniach bola incidencia hypotenzie nízka (0,2 %).

Poškodenie funkcie obličiek

V klinických skúšaniach sa aliskiren nesledoval u pacientov s hypertenziou s ťažkým poškodením funkcie obličiek (sérový kreatinín ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ alebo 1,70 mg/dl u žien a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ alebo 2,00 mg/dl u mužov a/alebo odhadovaná GFR < 30 ml/min/1,73 m²), dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndrómom alebo renovaskulárnou hypertenziou. Použitie Rasilamla sa neodporúča pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, pri podávaní Rasilamla je potrebná opatnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), choroba srdca, choroba pečene, diabetes mellitus alebo choroba obličiek. Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

Pri použití aliskirenu po uvedení na trh sa pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné.

Poškodenie funkcie pečene

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené. Pri podávaní Rasilamla pacientom s poškodením funkcie pečene je treba postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách, mimoriadna opatrnosť je potrebná u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Rasilamla u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov je preto potrebné postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

Anafylaktické reakcie a angioedém

Anafylaktické reakcie sa pozorovali počas liečby aliskirenom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín-aldosterón, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibitorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh sa zaznamenali angioedém alebo reakcie podobné angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB (pozri časť 4.8).

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozíciou k precitlivenosti.

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak sa objavia anafylaktické reakcie alebo angioedém, Rasilamlo sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili lekárovi akékoľvek príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, opuch tváre, končatín, očí, pier alebo jazyka. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalín. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

Pediatrická populácia

Aliskiren je substrátom *glykoproteínu P* (P-gp) a u detí s nezrelým systémom P-gp ako transportéra liečiv je možná nadmerná expozícia aliskirenu. Vek, v ktorom je transportný systém zrelý, nemožno určiť (pozri časti 5.2 a 5.3). Rasilamlo je preto kontraindikované u detí od narodenia do veku menej ako 2 roky a nemá sa používať u detí vo veku 2 až menej ako 6 rokov.

Obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné zo štúdie farmakokinetiky aliskirenu pri liečbe 39 detí s hypertenziou vo veku 6 až menej ako 18 rokov (pozri časti 4.8 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácia o interakciách Rasilamla

Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií Rasilamla s inými liekmi. Preto sú v tejto časti uvedené informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

U zdravých dobrovoľníkov nespôsobuje súbežné podávanie aliskirenu a amlodipínu významné zmeny expozície v rovnovážnom stave farmakokinetiky (AUC) a maximálnej koncentrácie (C_{max}) ani pri jednej zo zložiek.

Informácie o interakciách aliskirenu

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

- *Silné inhibítory P-gp*

Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje C_{max} aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a C_{max} 5,8-násobne. Preto je kontraindikované súbežné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa (pozri časť 4.2)

- *Ovocná šťava a nápoje obsahujúce rastlinné extrakty*

Podanie ovocnej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a C_{max} aliskirenu. Súčasné podanie grapefruitovej šťavy so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61 % a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38 %. Súčasné podanie 150 mg aliskirenu s pomarančovou šťavou spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 62 % a s jablkovou šťavou zníženie AUC aliskirenu o 63 %. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou polypeptidom transportujúcim organické anióny zložkami ovocnej šťavy v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto ovocná šťava nemá požiť spolu s Rasilamlom. Vplyv nápojov obsahujúcich rastlinné extrakty (vrátane bylenných čajov) na absorpciu aliskirenu sa neskúmal. Avšak zložky, ktoré potenciálne môžu inhibovať absorpciu aliskirenu sprostredkovanú polypeptidom transportujúcim organické anióny, sú často prítomné v ovocí, zelenine a mnohých iných rastlinných produktoch. Preto sa nápoje, ktoré obsahujú rastlinné extrakty, vrátane bylenných čajov, nemajú požívať spolu s Rasilamlom.

Duálna inhibícia RAAS aliskirenom, ARB alebo ACEI

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACEI, ARB alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Interakcie s P-gp*

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľučou (pozri časť 5.2). Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50 %. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

- *Stredne silné inhibítory P-gp*

Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76 % alebo 97 %. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeutickú dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľučou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

- *Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére*

Súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasné podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť.

- *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)*

Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín-aldosterón, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môže aliskiren podávaný súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri kombinácii aliskirenu s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

- *Furosemid a torasemid*

Súbežné perorálne podávanie aliskirenu a furosemidu neovplyvnilo farmakokinetiku aliskirenu, ale znížilo expozíciu furosemidu o 20-30 % (vplyv aliskirenu na intramuskulárne alebo intravenózne podaný furosemid sa neskúmalo). Po opakovanom podávaní furosemidu (60 mg/deň) súbežne s aliskirenom (300 mg/deň) pacientom so zlyhávaním srdca sa v porovnaní so samotným furosemidom počas prvých 4 hodín znížilo vylučovanie sodíka močom o 31 % a objem moču o 24 %. Telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa súbežne podával furosemid a aliskiren 300 mg (84,6 kg) bola vyššia ako telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa podával samotný furosemid (83,4 kg). Menšie zmeny farmakokinetiky a účinnosti furosemidu sa pozorovali pri aliskirene 150 mg/deň.

Dostupné klinické údaje neukázali používanie vyšších dávok torasemidu po súbežnom podávaní s aliskirenom. Je známe, že vylučovanie torasemidu obličkami je sprostredkované transportérmi organických aniónov (OAT). Aliskiren sa minimálne vylučuje obličkami a po perorálnom podaní sa len 0,6% dávky aliskirenu nájde v moči (pozri časť 5.2). Keďže sa zistilo, že aliskiren je substrátom polypeptidu transportujúceho organické anióny 1A2 (OATP1A2) (pozri interakciu s inhibítormi polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)), aliskiren môže znížiť expozíciu torasemidu v plazme ovplyvnením procesu absorpcie.

U pacientov liečených aliskirenom aj perorálne podávaným furosemidom alebo torasemidom sa preto odporúča monitorovať účinky furosemidu alebo torasemidu, keď sa liečba furosemidom, torasemidom alebo aliskirenom začína alebo upravuje, aby sa predišlo zmenám objemu extracelulárnej tekutiny a možným situáciám objemového preťaženia (pozri časť 4.4).

- *Warfarín*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

- *Interakcie s jedlom*

Zistilo sa, že jedlá (s nízkym alebo vysokým obsahom tuku) podstatne znižujú absorpciu aliskirenu (pozri časť 4.2). Dostupné klinické údaje nenaznačujú aditívny účinok rôznych druhov jedál a/alebo nápojov, avšak možnosť zníženia biologickej dostupnosti aliskirenu vyvolaného týmto aditívnym účinkom sa neskúmala, preto ho nemožno vylúčiť. Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podaniu aliskirenu s ovocnou šťavou alebo nápojmi, ktoré obsahujú rastlinné extrakty, vrátane bylenných čajov.

Žiadne interakcie

- Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách s aliskirenom, patrí acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazón, alopurinol, izosorbid-5-mononitrát a hydrochlorotiazid. Nezistili sa nijaké interakcie.

- Súčasné podávanie aliskirenu buď s metformínom (↓28 %), amlodipínom (↑29 %) alebo s cimetidínom (↑19 %) malo za následok zmenu C_{max} alebo AUC aliskirenu o 20 až 30 %. Pri podávaní s atorvastatínom sa AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. Súčasné podávanie aliskirenu nemalo významný vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, metformínu alebo amlodipínu. Z toho vyplýva, že nie je nutné upravovať dávkovanie aliskirenu alebo týchto liečiv pri ich súčasnom podávaní.

- Aliskiren môže mierne znížiť biologickú dostupnosť digoxínu a verapamilu.

- *Interakcie s CYP450*

Aliskiren neinhibuje izoenzýmy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by aliskiren ovplyvňoval systémovú expozíciu látkam, ktoré inhibujú, indukujú alebo sa metabolizujú uvedenými enzýmami. Aliskiren sa minimálne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Preto sa neočakávajú interakcie spôsobené inhibíciou alebo indukciou izoenzýmov CYP450. Inhibítory CYP3A4 však často ovplyvňujú aj P-gp. Možno preto očakávať zvýšenú expozíciu aliskirenu počas súbežného podávania inhibítorov CYP3A4, ktoré inhibujú aj P-gp (pozri ďalšie odkazy na P-gp v časti 4.5).

- *Substráty alebo slabé inhibítory P-gp*

Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. U pokusných zvierat sa preukázalo, že P-gp je významným faktorom určujúcim biologickú dostupnosť aliskirenu. Induktory P-gp (ľubovník bodkovaný, rifampicín) môžu preto znížiť biologickú dostupnosť aliskirenu.

- *Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)*

Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s ovocnou šťavou).

Informácie o interakciách amlodipínu

Účinky iných liekov na amlodipín

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

- *Inhibítory CYP3A4*

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejavíť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

- *Induktory CYP3A4*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

- *Grapefruitová šťava*

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

- *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

- Antihypertenzívny účinok amlodipínu sa sčítava s antihypertenzívnymi účinkami iných antihypertenzív.

- Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Žiadne interakcie

- V štúdiách klinických interakcií amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Lekári, ktorí predpisujú Rasilamlo, majú poučiť ženy v reprodukčnom veku o potenciálnom riziku počas gravidity. Keďže Rasilamlo sa nemá používať u žien, ktoré plánujú otehotnieť, je treba ešte pred plánovanou graviditou prejsť na vhodnú alternatívnu antihypertenzívnu liečbu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Podávanie iných látok, ktoré priamo pôsobia na RAAS, sa spájalo so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov. Tak ako každý liek, ktorý priamo pôsobí na RAAS, aliskiren sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť amlodipínu v gravidite u ľudí sa nestanovila. Reprodukčné štúdie u potkanov nepreukázali toxicitu okrem oneskorenia dátumu pôrodu a dlhšieho trvania pôrodu pri dávkach 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (pozri časť 5.3). Použitie v gravidite sa odporúča len vtedy, keď nie je bezpečnejšia alternatíva a keď samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Rasilamlo sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity. Rasilamlo je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Ak sa gravidita zistí počas liečby, Rasilamlo sa má preto čo najskôr vysadiť.

Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren a/alebo amlodipín vylučujú do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Keďže údaje o vylučovaní aliskirenu a amlodipínu do mlieka u ľudí alebo zvierat sú nedostatočné/obmedzené, riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Preto sa neodporúča, aby dojčiace ženy užívali Rasilamlo.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Rasilamlom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate pri užívaní Rasilamla.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermíí. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3). Fertilitu potkanov neovplyvnili dávky aliskirenu do 250 mg/kg/deň (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je treba brať do úvahy, že pri užívaní Rasilamla sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacienta užívajúceho amlodipín vyskytnú závraty, bolesť hlavy, únava alebo nauzea, môže to zhoršiť jeho schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Profil bezpečnosti Rasilamla uvedený nižšie vychádza z klinických štúdií vykonaných s Rasilamlom a zo známych profilov bezpečnosti jednotlivých zložiek, aliskirenu a amlodipínu. Informácie o bezpečnosti Rasilamla u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené.

Najčastejšie nežiaduce reakcie na Rasilamlo sú hypotenzia a periférny edém. Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Rasilamla (aliskirene a amlodipíne) a zahrnuté v tabuľkovom zozname nežiaducich reakcií sa môžu vyskytnúť aj pri Rasilamle.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie pozorované pri Rasilamle alebo pri monoterapii jednou alebo oboma zložkami lieku sú uvedené v tabuľke nižšie. Pre nežiaduce reakcie pozorované pri viac ako jednej zo zložiek fixnej kombinácie dávok je najvyššia frekvencia uvedená v tabuľke nižšie.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Leukopénia ^{am} , trombocytopenia ^{am}
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Anafylaktické reakcie ^a , reakcie z precitlivivosti ^a
Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie ^{am}
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia ^{am}
Psychické poruchy	
Menej časté	Nespavosť ^{am} , zmeny nálady (vrátane úzkosti) ^{am} , depresia ^{am}
Zriedkavé	Zmätenosť ^{am}
Poruchy nervového systému	
Časté	Somnolencia ^{am} , bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby) ^{am}
Menej časté	Tremor ^{am} , dysgeúzia ^{am} , synkopa ^{am} , hypestézia ^{am} , parestézia ^{am}
Veľmi zriedkavé	Hypertónia ^{am} , periférna neuropatia ^{am}
Poruchy oka	
Menej časté	Porucha zraku (vrátane diplopie) ^{am}
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Tinitus ^{am}
Neznáme	Vertigo ^a
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Závraty ^{a,am} , palpitácie ^{a,am} , periférny edém ^{c,a,am*}
Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu ^{am} , arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení) ^{am}
Poruchy ciev	
Časté	Návaly horúčavy ^{am} , hypotenzia ^{c,a,am}
Veľmi zriedkavé	Vaskulitída ^{am}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Dyspnoe ^{a,am} , rinitída ^{am} , kašeľ ^{pa,am}
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka ^a , bolesť brucha ^{am} , nauzea ^{a,am}
Menej časté	Vracanie ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , zmeny vo vyprázdňovaní čriev (vrátane hnačky a zápchy) ^{am} , suchosť v ústach ^{am}
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída ^{am} , gastritída ^{am} , hyperplázia d'asien ^{am}
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Veľmi zriedkavé	Hepatitída ^{a,am} , žltacka ^{a,am} , zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajúce cholestáze) ^{am}
Neznáme	Porucha funkcie pečene ^{a,**} , zlyhanie pečene ^{a,***}

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu ^a , toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) ^a , reakcií ústnej sliznice ^a , vyrážky ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikária ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , odfarbenie kože ^{am} , hyperhidróza ^{am} , exantém ^{am}
Zriedkavé	Angioedém ^a , erytém ^a
Veľmi zriedkavé	Multiformný erytém ^{am} , exfoliatívna dermatitída ^{am} , Stevensov-Johnsonov syndróm ^{am} , Quinckeho edém ^{am} , fotosenzitivita ^{am}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia ^{a,am} , opuch členkov ^{am}
Menej časté	Myalgia ^{am} , svalové spazmy ^{am} , bolesť chrbta ^{am}
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek ^a , porucha funkcie obličiek ^a , porucha močenia ^{am} , nyktúria ^{am} , zvýšená frekvencia močenia ^{am}
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Impotencia ^{am} , gynekomastia ^{am}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava ^{am}
Menej časté	Bolesť v hrudníku ^{am} , asténia ^{am} , bolesť ^{am} , celková nevoľnosť ^{am}
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Hyperkaliémia ^a
Menej časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov ^a , zvýšenie telesnej hmotnosti ^{am} , zníženie telesnej hmotnosti ^{am}
Zriedkavé	Zníženie hemoglobínu ^a , zníženie hematokritu ^a , zvýšenie kreatinínu v krvi ^a
Neznáme	Hyponatriémia ^a

^c Nežiaduce reakcie pozorované pri Rasilamle;

^a Nežiaduce reakcie pozorované pri monoterapii aliskirenom;

^{am} Nežiaduce reakcie pozorované pri monoterapii amlodipínom;

* Periférny edém je známa, od dávky závislá nežiaduca reakcia na amlodipín, ktorá bola tiež hlásená pri liečbe aliskirenom po uvedení na trh. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia pri Rasilamle v klinických skúšaníach bol periférny edém, ktorý sa vyskytoval s frekvenciou nižšou alebo rovnakou, ako bola frekvencia pri zodpovedajúcich dávkach amlodipínu, ale s vyššou než pri aliskirene;

** Ojedinelé prípady poruchy funkcie pečene s klinickými príznakmi a výraznejšej dysfunkcie pečene preukázanej laboratórnym vyšetrením;

*** Vrátae jedného prípadu „fulminantného zlyhania pečene“ hláseného pri použití lieku po uvedení na trh, v ktorom nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť s aliskirenom.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Rasilamle, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaníach.

Aliskiren

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a angioedému.

V kontrolovaných klinických skúšaniach sa angioedém a reakcie z precitlivosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo príznaky naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Mnohí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém, čo sa v niektorých prípadoch dávalo do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (ACEI alebo ARB).

Po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému alebo reakcií podobných angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB.

Reakcie z precitlivosti vrátane anafylaktických reakcií sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivosti/angioedém (zvlášť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivosti.

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Vyšetrenia

V kontrolovaných klinických skúšaniach boli klinicky významné zmeny štandardných laboratórnych parametrov spojené s podávaním aliskirenu menej časté. V klinických skúšaniach s pacientmi s hypertenziou nemal aliskiren klinicky významný účinok na celkový cholesterol, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno alebo kyselinu močovú.

Hemoglobín a hematokrit: Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadny pacient neukončil účasť na klinickom skúšaní pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných liekoch pôsobiacich na RAAS, napr. pri ACEI a ARB.

Sérový draslík: Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné.

Pediatrická populácia

Na základe obmedzeného množstva údajov o bezpečnosti získaných v štúdiu farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 detí s hypertenziou vo veku 6-17 rokov sa predpokladá, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné, aké sa pozorujú u dospelých s hypertenziou. Tak ako pri iných blokátoroch RAAS je bolesť hlavy častou nežiaducou udalosťou u detí liečených aliskirenom.

Amlodipín

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramidového syndrómu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nie sú skúsenosti s predávkovaním Rasilamlo. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania Rasilamlo by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu a amlodipínu.

Pri aliskirene najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Na základe dostupných údajov o amlodipíne sa predpokladá, že masívne predávkovanie by mohlo mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a pravdepodobne pretrvávajúca systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku, vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Liečba

Ak pri Rasilamle vznikne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba.

Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania amlodipínom vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane častej kontroly funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia končatín a sledovania objemu cirkulujúcej tekutiny a tvorby moču.

Vazokonstrikčná látka môže pomôcť pri obnovení tonusu ciev a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov požitie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo množstvo absorbovaného amlodipínu.

Keďže amlodipín sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza bude prospešná.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (<2 % perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín, inhibítory renínu, ATC kód: C09XA53

Rasilamlo kombinuje dve antihypertenzívne látky s komplementárnymi mechanizmami zníženia krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu a amlodipín patrí do triedy antagonistov vápnika.

Rasilamlo

Použitie kombinovanej liečby aliskirenom a amlodipínom vychádza z účinkov týchto dvoch liečiv na rôzne, ale komplementárne systémy, ktoré regulujú krvný tlak. Účinok blokátorov kalciových kanálov sa zakladá na bránení vstupu vápnika do buniek hladkého svalstva v stene ciev, čím sa zabráni kontrakcii buniek hladkého svalstva a vazokonstrikcii. Inhibítory renínu potláčajú enzýmovú aktivitu renínu a tým blokujú tvorbu angiotenzínu II, hlavnej efektorovej molekuly systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS). Angiotenzín II spôsobuje vazokonstrikciu a spätnú absorpciu sodíka a vody. Amlodipín tak priamo inhibuje vazokonstrikciu a znižuje cievny odpor, zatiaľ čo aliskiren prostredníctvom regulácie tvorby angiotenzínu II môže tiež inhibovať vazokonstrikciu, ale okrem toho posúva aj rovnováhu vody a sodíka smerom k hodnotám potrebným pre normálny tlak. Výsledkom kombinovaného pôsobenia aliskirenu a amlodipínu na tieto dva centrálné faktory regulácie krvného tlaku (vazokonstrikcia a hypertenzívne účinky sprostredkované RAAS) sú väčšie antihypertenzívne účinky, než aké sa pozorujú pri monoterapii.

Rasilamlo sa skúmalo vo viacerých klinických skúšaní kontrolovaných účinným liekom a placebom, do ktorých bolo zaradených celkovo 5 570 pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou (diastolický krvný tlak medzi 90 mmHg a 109 mmHg).

U pacientov s hypertenziou, ktorých krvný tlak neznížili monoterapie zložkami lieku, vyvolalo podávanie Rasilamla raz denne od dávky závislé, klinicky významné zníženie systolického aj diastolického krvného tlaku.

Pri podávaní pacientom, ktorých krvný tlak neznížil dostatočne buď aliskiren, alebo amlodipín, Rasilamlo vyvoláva po jednom týždni liečby väčšie zníženie krvného tlaku ako monoterapie jednotlivými zložkami a účinok blízky maximu sa dosiahne po štyroch týždňoch liečby.

V štúdií s 820 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 300 mg aliskirenu, kombinácia aliskirenu/amlodipínu 300 mg/10 mg vyvolala priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku 18,0/13,1 mmHg, čo bolo štatisticky významne viac ako pri monoterapii 300 mg aliskirenu. Kombinácia pri dávke 300 mg/5 mg takisto preukázala štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku ako monoterapia 300 mg aliskirenu. V podskupine 584 pacientov kombinácia aliskirenu/amlodipínu vyvolala ďalšie priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 7,9/4,8 mmHg pri liekovej sile 300 mg/5 mg a 11,7/7,7 mmHg pri 300 mg/10 mg v porovnaní s 300 mg aliskirenu (podskupinu tvoria pacienti bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel východiskovej alebo koncovej hodnoty systolického krvného tlaku (SBP) ≥ 10 mmHg).

V štúdií s 847 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 10 mg amlodipínu, kombinácie aliskirenu/amlodipínu 150 mg/10 mg a 300 mg/10 mg vyvolali priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 11,0/9,0 mmHg a 14,4/11,0 mmHg, čo bolo štatisticky viac ako pri monoterapii 10 mg amlodipínu. V podskupine 549 pacientov kombinácia aliskirenu/amlodipínu vyvolala ďalšie priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 4,0/2,2 mmHg pri liekovej sile 150 mg/10 mg a 7,6/4,7 mmHg pri 300 mg/10 mg v porovnaní s 10 mg amlodipínu (podskupinu tvoria pacienti bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel východiskovej alebo koncovej hodnoty SBP ≥ 10 mmHg).

V štúdií s 545 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 5 mg amlodipínu, bolo zníženie krvného tlaku pri kombinácii aliskirenu 150 mg/amlodipínu 5 mg väčšie ako u pacientov, ktorí zostali pri 5 mg amlodipínu.

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s faktoriálovým usporiadaním v paralelných skupinách trvajúcej 8 týždňov u 1 688 randomizovaných pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou vyvolala liečba Rasilamlom v dávkach od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg od dávky závislé, klinicky významné priemerné zníženie (systolického/diastolického) krvného tlaku v rozmedzí od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg, v porovnaní s 15,4/10,2 mmHg pri 300 mg aliskirenu, 21,0/13,8 mmHg pri 10 mg amlodipínu a 6,8/5,4 mmHg pri placebe u populácie pacientov s priemerným východiskovým krvným tlakom 157,3/99,7 mmHg. Tieto hodnoty boli pri všetkých dávkach štatisticky významné oproti placebo a aliskirenu. Zníženie krvného tlaku pri kombinácii pretrvávalo počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami. V podskupine 1 069 pacientov Rasilamlo vyvolalo priemerné zníženie (systolického/diastolického) krvného tlaku v rozmedzí od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podskupina pacientov bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel vo východiskovej alebo koncovej hodnote SBP ≥ 10 mmHg).

Bezpečnosť Rasilamla sa vyhodnotila v štúdiách trvajúcich do jedného roka.

Účinky Rasilamla na mortalitu z akejkoľvek príčiny, kardiovaskulárnu mortalitu, kardiovaskulárnu morbiditu a poškodenie cieľových orgánov nie sú v súčasnosti známe.

Rasilamlo sa podávalo viac než 2 800 pacientom v ukončených klinických skúšaníach, vrátane 372 pacientom počas jedného roka alebo dlhšie. Pri liečbe Rasilamlom v dávkach do 300 mg/10 mg bola celková incidencia nežiaducich reakcií podobná ako pri monoterapiách jednotlivými zložkami. Incidencia nežiaducich udalostí nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom, indexom telesnej hmotnosti, rasou alebo etnickou príslušnosťou. Nevyskytli sa nové nežiaduce reakcie, ktoré by sa objavili osobitne pri Rasilamle navyše oproti už známym reakciám spojeným s jednotlivými monoterapiami. V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 688 pacientmi s ľahkou alebo stredne ťažkou hypertenziou sa liečba ukončila pre klinickú nežiaducu udalosť u 1,7 % pacientov liečených Rasilamlom oproti 1,5 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Inhibíciou enzýmu renín aliskiren inhibuje RAAS v bode aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje hladiny angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné lieky, ktoré inhibujú RAAS (ACEI a antagonisty angiotenzínu II (ARB)), spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej reninovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80 %. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky rozdielov v účinku na PRA v súčasnosti nie sú známe.

Hypertenzia

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávaajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98 % pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90 % maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti. Aliskiren sa sledoval u 1 864 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a u 426 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Klinické skúšania monoterapie aliskirenom preukázali antihypertenzívne účinky porovnateľné s inými triedami antihypertenzív vrátane ACEI a ARB. V porovnaní s diuretikom (hydrochlorotiazid, HCTZ) aliskiren v dávke 300 mg po 12 týždňoch liečby znížil systolický/diastolický tlak krvi o 17,0/12,3 mmHg oproti 14,4/10,5 mmHg pri HCTZ v dávke 25 mg.

Dostupné sú klinické skúšania kombinovanej liečby, v ktorých sa aliskiren pridával k diuretikum hydrochlorotiazidu a betablokátoru atenololu. Znášanlivosť týchto kombinácií bola dobrá. Aliskiren mal aditívny antihypertenzívny účinok, keď sa pridal k hydrochlorotiazidu.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v štúdiu noninferiority trvajúcej 9 mesiacov u 901 starších pacientov (≥ 65 rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlorotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2 % oproti 4,4 %), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6 % oproti 5,0 %).

V štúdiu trvajúcej 8 týždňov u 754 starších (≥ 65 rokov) a starých (30 % ≥ 75 rokov) pacientov s hypertenziou vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na srdcovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Nadmerná hypotenzia sa menej často (0,1 %) pozorovala u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených samotným aliskirenom. Hypotenzia bola tiež menej častá (< 1 %) počas kombinovanej liečby inými antihypertenzívami. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom sa nedokázal „rebound“ účinok na tlak krvi alebo PRA.

V štúdiu trvajúcej 36 týždňov, do ktorej bolo zaradených 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory, sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pridaným k základnej liečbe nezistili zmeny v remodelácii komory, ako sa stanovilo na základe objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarctov myokardu, cievných mozgových príhod a náhlej smrti s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placebo. Avšak u pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol v porovnaní so skupinou placebo významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a poruchy funkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteinúriou a/alebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Konečné výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,097 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95,4 %: 0,987, 1,218, 2-stranné $p=0,0787$). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia nežiaducich udalostí (38,2 % oproti 30,3 %). Zvýšená bola najmä incidencia dysfunkcie obličiek (14,5 % oproti 12,4 %), hyperkaliémie (39,1 % oproti 29,0 %), udalostí súvisiacich s hypotenziou (19,9 % oproti 16,3 %) a ukazovateľov posúdených ako súvisiacich s cievnu mozgovou príhodou (3,4 % oproti 2,7 %). Zvýšenie incidence cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

Aliskiren 150 mg (zvýšené na 300 mg pri znášanlivosti) pridaný ku konvenčnej liečbe sa vyhodnotil v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, randomizovanom klinickom skúšaní u 1 639 pacientov so zníženou ejekčnou frakciou hospitalizovaných pre epizódu akútneho zlyhania srdca (trieda III–IV podľa NYHA), ktorí boli pri zaradení do skúšania hemodynamicky stabilní. Primárnym ukazovateľom bola smrť z kardiovaskulárnych príčin alebo opätovná hospitalizácia pre zlyhanie srdca počas 6 mesiacov; sekundárne ukazovatele sa stanovili v priebehu 12 mesiacov.

Klinické skúšanie preukázalo, že aliskiren nie je prínosom, keď sa pridá ku štandardnej liečbe akútneho zlyhania srdca, a zvýšenie rizika kardiovaskulárnych udalostí u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus. Výsledky skúšania naznačili nevýznamný účinok aliskirenu s pomerom rizika 0,92 (interval spoľahlivosti 95%: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren oproti placebo). Rôzne výsledky liečby aliskirenom sa zaznamenali pri celkovej mortalite počas 12 mesiacov v závislosti od prítomnosti diabetu. V podskupine pacientov, ktorí mali diabetes mellitus, bol pomer rizika 1,64 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95%: 1,15-2,33), zatiaľ čo pomer rizika v podskupine pacientov bez diabetu bol 0,69 v prospech aliskirenu (interval spoľahlivosti 95%: 0,50-0,94); hodnota p pre interakciu = 0,0003. Zvýšená incidencia hyperkaliémie (20,9% oproti 17,5%), poruchy funkcie obličiek/zlyhania obličiek (16,6% oproti 12,1%) a hypotenzie (17,1% oproti 12,6%) sa pozorovala v skupine aliskirenu v porovnaní s placebom a bola vyššia u pacientov s diabetom.

Účinky aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu v súčasnosti nie sú známe.

V súčasnosti nie sú dostupné údaje o dlhodobej účinnosti aliskirenu u pacientov so zlyhávaním srdca.

Elektrofyziológia srdca

Žiadny účinok na interval QT sa nezaznamenal v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa používala štandardná elektrokardiografia a monitorovanie podľa Holtera.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Rasilamle inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta.

Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprievádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie, ani plazmatických hladín katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie glomerulovej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bez zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoátriového uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaní, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Amlodipín preukázal priaznivé klinické účinky u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky dokumentovanou koronárnou chorobou srdca.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia morbidít a mortalít s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnila na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidonom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidone: pomer rizika (RR) 0,98, 95 % IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidonu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidone: RR 0,96, 95 % IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rasilamlom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre esenciálnu hypertenziu (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3 %. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážnom stave znižujú jedlá s nízkym obsahom tuku u pacientov s hypertenziou C_{max} o 76 % a AUC_{0-tau} o 67 %. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní pri podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 2-krát vyššie ako po začiatkovej dávke.

Transportéry

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľou.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51 %) a nezávisí od koncentrácie.

Biotransformácia a eliminácia

Stredný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (78 %). Približne 1,4 % celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6 % dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/h.

Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie C_{max} . Nelinearita môže byť výraznejšia v rovnovážnom stave. Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od linearity sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klirensu.

Pediatrická populácia

V štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 17 rokov, ktorí dostávali denné dávky aliskirenu 2 mg/kg alebo 6 mg/kg podávané ako granuly (3,125 mg/tableta), boli farmakokinetické parametre podobné ako u dospelých. Výsledky tejto štúdie nenaznačili významný účinok veku, telesnej hmotnosti alebo pohlavia na systémovú expozíciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Výsledky štúdie MDR1 *in vitro* v ľudskom tkanive ukázali profil zrenia transportéra MDR1 (P-gp) závislý od veku a tkaniva. Pozorovala sa vysoká interindividuálna variabilita miery expresie mRNA (až 600-násobná). Expresia MDR1 mRNA v pečeni bola štatisticky významne nižšia vo vzorkách od plodov, novorodencov a detí vo veku do 23 mesiacov.

Vek, v ktorom je transportný systém zrelý, nemožno určiť. U detí s nezrelým systémom MDR1 (P-gp) je možná nadmerná expozícia aliskirenu (pozri vyššie „Transportéry“ a časti 4.2, 4.4 a 5.3).

Amlodipín

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa odhadla medzi 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že u pacientov s hypertenziou sa približne 97,5 % cirkulujúceho liečiva viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia a eliminácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom 10 % pôvodnej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne hladiny v plazme sa dosiahnu pri kontinuálnom podávaní za 7-8 dní.

Linearita

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok 5 mg a 10 mg.

Aliskiren/amlodipín

Po perorálnom podaní Rasilamla je medián času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie pri aliskirene do 3 hodín a pri amlodipíne do 8 hodín. Rýchlosť a rozsah absorpcie Rasilamla nalačno sú podobné, ako keď sa aliskiren a amlodipín podávajú osobitne ako monoterapie. Štúdia bioekvivalencie pri požití ľahkého jedla sa pri Rasilamle nevykonala.

Výsledky štúdie vplyvu potravy, v ktorej sa použilo štandardné jedlo s vysokým obsahom tukov s tabletou s fixnou kombináciou 300 mg/10 mg, ukázali, že jedlo znížilo rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu v tablete s fixnou kombináciou v podobnej miere ako pri monoterapii aliskirenom. V súlade s liekom pri monoterapii jedlo nemalo účinok na farmakokinetiku amlodipínu v tablete s fixnou kombináciou.

Charakteristika u pacientov

Aliskiren

Aliskiren podávaný raz denne predstavuje účinnú antihypertenzívnu liečbu dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

AUC je o 50 % vyššia u starších (>65 rokov) ako u mladších osôb. Pohlavie, telesná hmotnosť a etnická príslušnosť nemajú klinicky významný vplyv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom insuficiencie obličiek. Relatívna AUC a C_{max} aliskirenu u osôb s poškodením funkcie obličiek boli v rozmedzí 0,8- až 2-násobku hladín u zdravých osôb po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave. Tieto pozorované zmeny však nekorelovali so závažnosťou poškodenia funkcie obličiek. U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatočného dávkovania aliskirenu (pozri časti 4.2 a 4.4). Použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena C_{max} o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebola významne ovplyvnená u pacientov s ľahkým až ťažkým poškodením funkcie pečene. Vzhľadom na to sa nevyžaduje úprava začiatočnej dávky aliskirenu u pacientov s ľahkým až ťažkým poškodením funkcie pečene.

Amlodipín

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších a mladých osôb. U starších pacientov klírens amlodipínu má tendenciu klesať, s následným zväčšením AUC a predĺžením polčasu eliminácie. Zväčšenie AUC a predĺženie polčasu eliminácie u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca zodpovedali očakávaniu pre vekovú skupinu pacientov v tejto štúdií (pozri časť 4.4).

Štúdia populačnej farmakokinetiky sa vykonala u 74 detí s hypertenziou vo veku od 1 do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktoré dostávali 1,25 až 20 mg amlodipínu podávaného buď raz, alebo dvakrát denne. U 6- až 12-ročných detí a u 13- až 17-ročných dospelých bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 a 27,4 l/h u chlapcov a 16,4 a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami sa pozorovala veľká variabilita expozície. Údaje zaznamenané u detí mladších ako 6-ročných sú obmedzené.

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje.

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60 %. U pacientov s ochorením pečene je preto potrebné postupovať opatrne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aliskiren

Karcinogénny potenciál sa hodnotil v štúdií na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdií na transgénných myšiach trvajúcej 6 mesiacov. Karcinogénny potenciál sa nezistil. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1 500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Hoci aliskiren má známy iritačný potenciál, hranice bezpečnosti zistené u ľudí pri dávke 300 mg počas štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa považovali za dostatočné pri 9- až 11-násobku koncentrácií v stolici alebo 6-násobku koncentrácií v sliznici v porovnaní s 250 mg/kg/deň v štúdií karcinogenity na potkanoch.

Aliskiren nemal žiadny mutagénny potenciál v štúdiách mutagenity *in vitro* a *in vivo*. Hodnotenie zahŕňalo stanovenia *in vitro* na bakteriálnych bunkách a bunkách cicavcov a stanovenia *in vivo* na potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity s aliskirenom nepreukázali embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu pri dávkach do 600 mg/kg/deň u potkanov alebo 100 mg/kg/deň u králikov. Fertilita, prenatalný vývin a postnatalný vývin neboli ovplyvnené u potkanov pri dávkach do 250 mg/kg/deň. Dávky u potkanov a králikov viedli k systémovej expozícii, ktorá bola u potkanov 1- až 4-krát vyššia a u králikov 5-krát vyššia, než je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (300 mg).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnej nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nález v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat sú v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu.

Štúdie s mladými zvieratami

Štúdia toxicity po opakovanom podávaní sa vykonala s mladými potkanmi 8 dní po narodení, ktorým sa 4 týždne podával aliskiren v dávkach 30, 100 alebo 300 mg/kg/deň. Vysoká akútna úmrtnosť (v priebehu hodín) a závažná chorobnosť sa pozorovali pri 100 a 300 mg/kg/deň (2,3- a 6,8-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (MRHD) prepočítanej na mg/m² u dospelého pacienta s hmotnosťou 60 kg) bez určenia príčiny smrti, ktorá nastala bez príznakov alebo prodromálnych príznakov. Pomer letálnej dávky 100 mg/kg/deň a dávky bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) 30 mg/kg/deň je neočakávane nízky.

Ďalšia štúdia toxicity po opakovanom podávaní sa vykonala s mladými potkanmi 14 dní po narodení, ktorým sa 8 týždňov podával aliskiren v dávkach 30, 100 alebo 300 mg/kg/deň. Oneskorená úmrtnosť sa pozorovala pri 300 mg/kg/deň (8,5-násobok MRHD prepočítanej na mg/m² u dospelého pacienta s hmotnosťou 60 kg) bez určenia príčiny smrti.

U mladých potkanov, ktoré prežili, sa nepozorovali účinky na správanie alebo schopnosť reprodukcie.

Expozícia aliskirenu v plazme (AUC) pri dávke 100 mg/kg/deň bola u potkanov vo veku 8 dní takmer 4-krát vyššia ako u potkanov vo veku 14 dní. Expozícia aliskirenu v plazme u potkanov vo veku 14 dní bola 85- až 387-násobne vyššia ako u dospelých potkanov vo veku 64 dní.

Štúdia toxicity po jednorazovom podaní sa vykonala u mladých potkanov vo veku 14, 21, 24, 28, 31 alebo 36 dní po narodení. Nepozorovala sa žiadna úmrtnosť alebo významná toxicita. Expozícia v plazme bola v porovnaní s dospelými potkanmi približne 100-krát vyššia u potkanov vo veku 14 dní a 3-krát vyššia u potkanov vo veku 21 dní.

Mechanistická štúdia sa uskutočnila na preskúmanie vzťahu medzi vekom, expozíciou aliskirenu a zrením expresie MDR1 a OATP2 u potkanov. Výsledky ukázali, že vývinové zmeny expozície aliskirenu korelovali s ontogéznou zrenia transportérov v jejune, pečeni, obličkách a mozgu.

Farmakokinetika aliskirenu sa vyhodnotila u potkanov vo veku od 8 do 28 dní po intravenóznom podaní 3 mg/kg aliskirenu. Klírens aliskirenu sa zvyšoval v závislosti od veku. Klírens u potkanov vo veku 8 alebo 14 dní bol podobný, ale v tomto veku predstavoval len asi 23% klírensu u potkanov vo veku 21 dní a 16% klírensu u potkanov vo veku 28 dní.

Tieto štúdie ukazujú, že príliš vysoká expozícia aliskirenu (> 400-krát vyššia u 8-dňových potkanov v porovnaní s dospelými potkanmi) a vysoká akútna toxicita u mladých potkanov sú spôsobené nezrelým MDR1, čo naznačuje, že u pediatrických pacientov s nezrelým MDR1 je možná nadmerná expozícia aliskirenu (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Amlodipín

Údaje o bezpečnosti amlodipínu sú overené klinicky aj neklinicky.

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermíí a počtu zrelých spermatoblastov a Sertolihov podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Rasilamlo

Predklinické štúdie bezpečnosti ukázali, že potkany dobre znášali kombináciu aliskirenu a amlodipínu. Nálezy zo štúdií toxicity pri perorálnom podávaní trvajúcim 2 a 13 týždňov u potkanov sa zhodovali s nálezmi pri aliskirene a amlodipíne, keď sa obe liečivá podávali samostatne. Nezistili sa nové toxické účinky alebo zvýšená závažnosť toxických účinkov, ktoré sa spájajú s niektorou zo zložiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón
Povidón
Magnéziumstearát
Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastenec
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre PVC/PCTFE – Al:
18 mesiacov

Blistre PA/Al/PVC – Al:
18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56, 98 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet (20 balení po 14)

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 30, 90 tabliet
Balenie s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56x1 tabletu
Spoločné balenia s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 98x1 tabletu (2 balenia po 49x1)

Kalendárové blistre PA/Al/PVC – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 98 tabliet (2 balenia po 49) a 280 tabliet (20 balení po 14)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia alebo liekové sily.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/029-042

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. apríl 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 10 mg amlodipínu (ako besilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Hnedožltá vypuklá oválna tableta so zrezanými hranami s vyrazeným označením „T12” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rasilamlo je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený aliskirenom alebo amlodipínom, keď sa používajú samotné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Rasilamla je jedna tableta denne.

Antihypertenzívny účinok sa prejaví v priebehu 1 týždňa a účinok sa blíži k maximu približne za 4 týždne. Ak sa krvný tlak nezníži po 4 až 6 týždňoch liečby, dávku možno titrovať až do maxima 300 mg aliskirenu/10 mg amlodipínu. Dávka má byť individuálna a upravená podľa klinickej odpovede pacienta.

Rasilamlo sa môže podávať s inými antihypertenzívnymi liekmi s výnimkou použitia v kombinácii s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus alebo poruchu funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Dávkovanie u pacientov nedostatočne liečených monoterapiou aliskirenom alebo amlodipínom

Rasilamlo 300 mg/10 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak dostatočne nezníži samotný aliskiren 300 mg alebo amlodipín 10 mg, alebo Rasilamlo 150 mg/10 mg, alebo Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Pacientovi, u ktorého sa vyskytnú nežiaduce reakcie obmedzujúce dávku len jednej zo zložiek, možno zmeniť liečbu na Rasilamlo, ktoré obsahuje nižšiu dávku tejto zložky, aby sa dosiahlo podobné zníženie krvného tlaku.

Pred zmenou liečby na fixnú kombináciu možno odporučiť individuálnu titráciu dávky každej z dvoch zložiek. Keď je to klinicky primerané a v zhode s vyššie uvedeným dávkovaním, možno zvážiť priamu zmenu liečby z monoterapie na fixnú kombináciu.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie obličiek

Začiatočnú dávku netreba upraviť u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² a 59-30 ml/min/1,73 m², pozri časti 4.4 a 5.2). Použitie Rasilamla sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Poškodenie funkcie pečene

Odporúčania pre dávkovanie amlodipínu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nestanovili. Farmakokinetika amlodipínu sa neskúmala pri ťažkej poruche funkcie pečene; preto je potrebné postupovať opatrne pri podávaní Rasilamla pacientom s poškodením funkcie pečene.

Starší ľudia (nad 65 rokov)

Skúsenosti s použitím Rasilamla sú obmedzené, najmä u pacientov vo veku 75 rokov a viac. Preto je u týchto pacientov potrebná osobitná opatrnosť. Odporúčaná začiatočná dávka aliskirenu u starších pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Rasilamla u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Rasilamlo je kontraindikované u detí od narodenia do veku menej ako 2 roky a nemá sa používať u detí vo veku 2 až menej ako 6 rokov pre pochybnosti týkajúce sa bezpečnosti ohľadom možnej nadmernej expozície aliskirenu (pozri časti 4.3, 4.4, 5.2 a 5.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé s trochou vody. Rasilamlo sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Súčasnému užitiu s ovocnou šťavou a/alebo nápojmi, ktoré obsahujú rastlinné extrakty (vrátane bylenných čajov), sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na iné dihydropyridínové deriváty.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Súčasné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itrakonazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi P-gp, a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné používanie Rasilamla a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výstupného traktu ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.
- Deti od narodenia do veku menej ako 2 roky (pozri časti 4.2 a 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné informácie

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Rasilamlom má ukončiť (pozri časť 4.8).

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže vyústiť do infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) boli hlásené u citlivých osôb, najmä pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia RAAS kombinovaním aliskirenu s ACEI alebo ARB sa preto neodporúča. Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Srdcové zlyhávanie

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Údaje o kardiovaskulárnej mortalite a morbidite pri aliskirene u pacientov so zlyhávaním srdca nie sú dostupné (pozri časť 5.1).

Aliskiren sa má používať opatrne u pacientov so zlyhávaním srdca liečených furosemidom alebo torasemidom (pozri časť 4.5).

Riziko symptomatickej hypotenzie

Symptomatická hypotenzia by sa mohla po začatí liečby Rasilamlom vyskytnúť v nasledujúcich prípadoch:

- Pacienti s výraznou depléciou objemu alebo pacienti s depléciou soli (napr. pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík), alebo
- Kombinované použitie aliskirenu s inými látkami účinkujúcimi na RAAS.

Deplécia objemu alebo soli sa má korigovať pred podaním Rasilamla, prípadne sa liečba má začať pod dôsledným dohľadom lekára. U pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasilamlom v krátkodobých kontrolovaných klinických skúšaniach bola incidencia hypotenzie nízka (0,2 %).

Poškodenie funkcie obličiek

V klinických skúšaniach sa aliskiren nesledoval u pacientov s hypertenziou s ťažkým poškodením funkcie obličiek (sérový kreatinín ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ alebo 1,70 mg/dl u žien a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ alebo 2,00 mg/dl u mužov a/alebo odhadovaná GFR < 30 ml/min/1,73 m²), dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndrómom alebo renovaskulárnou hypertenziou. Použitie Rasilamla sa neodporúča pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, pri podávaní Rasilamla je potrebná opatnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), choroba srdca, choroba pečene, diabetes mellitus alebo choroba obličiek. Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

Pri použití aliskirenu po uvedení na trh sa pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné.

Poškodenie funkcie pečene

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené. Pri podávaní Rasilamla pacientom s poškodením funkcie pečene je treba postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách, mimoriadna opatrnosť je potrebná u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Rasilamla u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov je preto potrebné postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

Anafylaktické reakcie a angioedém

Anafylaktické reakcie sa pozorovali počas liečby aliskirenom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín-aldosterón, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibitorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh sa zaznamenali angioedém alebo reakcie podobné angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB (pozri časť 4.8).

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozíciou k precitlivenosti.

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak sa objavia anafylaktické reakcie alebo angioedém, Rasilamlo sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili lekárovi akékoľvek príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, opuch tváre, končatín, očí, pier alebo jazyka. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalín. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

Pediatrická populácia

Aliskiren je substrátom *glykoproteínu P* (P-gp) a u detí s nezrelým systémom P-gp ako transportéra liečiv je možná nadmerná expozícia aliskirenu. Vek, v ktorom je transportný systém zrelý, nemožno určiť (pozri časti 5.2 a 5.3). Rasilamlo je preto kontraindikované u detí od narodenia do veku menej ako 2 roky a nemá sa používať u detí vo veku 2 až menej ako 6 rokov.

Obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné zo štúdie farmakokinetiky aliskirenu pri liečbe 39 detí s hypertenziou vo veku 6 až menej ako 18 rokov (pozri časti 4.8 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácia o interakciách Rasilamla

Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií Rasilamla s inými liekmi. Preto sú v tejto časti uvedené informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

U zdravých dobrovoľníkov nespôsobuje súbežné podávanie aliskirenu a amlodipínu významné zmeny expozície v rovnovážnom stave farmakokinetiky (AUC) a maximálnej koncentrácie (C_{max}) ani pri jednej zo zložiek.

Informácie o interakciách aliskirenu

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

- *Silné inhibítory P-gp*

Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje C_{max} aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a C_{max} 5,8-násobne. Preto je kontraindikované súbežné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa (pozri časť 4.2)

- *Ovocná šťava a nápoje obsahujúce rastlinné extrakty*

Podanie ovocnej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a C_{max} aliskirenu. Súčasné podanie grapefruitovej šťavy so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61 % a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38 %. Súčasné podanie 150 mg aliskirenu s pomarančovou šťavou spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 62 % a s jablkovou šťavou zníženie AUC aliskirenu o 63 %. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou polypeptidom transportujúcim organické anióny zložkami ovocnej šťavy v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto ovocná šťava nemá požiť spolu s Rasilamlom. Vplyv nápojov obsahujúcich rastlinné extrakty (vrátane bylenných čajov) na absorpciu aliskirenu sa neskúmal. Avšak zložky, ktoré potenciálne môžu inhibovať absorpciu aliskirenu sprostredkovanú polypeptidom transportujúcim organické anióny, sú často prítomné v ovocí, zelenine a mnohých iných rastlinných produktoch. Preto sa nápoje, ktoré obsahujú rastlinné extrakty, vrátane bylenných čajov, nemajú požívať spolu s Rasilamlom.

Duálna inhibícia RAAS aliskirenom, ARB alebo ACEI

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACEI, ARB alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Interakcie s P-gp*

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľučou (pozri časť 5.2). Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50 %. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

- *Stredne silné inhibítory P-gp*

Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76 % alebo 97 %. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeutickú dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľučou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

- *Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére*

Súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparín), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasné podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť.

- *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)*

Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín-aldosterón, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môže aliskiren podávaný súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri kombinácii aliskirenu s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

- *Furosemid a torasemid*

Súbežné perorálne podávanie aliskirenu a furosemidu neovplyvnilo farmakokinetiku aliskirenu, ale znížilo expozíciu furosemidu o 20-30 % (vplyv aliskirenu na intramuskulárne alebo intravenózne podaný furosemid sa neskúmalo). Po opakovanom podávaní furosemidu (60 mg/deň) súbežne s aliskirenom (300 mg/deň) pacientom so zlyhávaním srdca sa v porovnaní so samotným furosemidom počas prvých 4 hodín znížilo vylučovanie sodíka močom o 31 % a objem moču o 24 %. Telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa súbežne podával furosemid a aliskiren 300 mg (84,6 kg) bola vyššia ako telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa podával samotný furosemid (83,4 kg). Menšie zmeny farmakokinetiky a účinnosti furosemidu sa pozorovali pri aliskirene 150 mg/deň.

Dostupné klinické údaje neukázali používanie vyšších dávok torasemidu po súbežnom podávaní s aliskirenom. Je známe, že vylučovanie torasemidu obličkami je sprostredkované transportérmi organických aniónov (OAT). Aliskiren sa minimálne vylučuje obličkami a po perorálnom podaní sa len 0,6% dávky aliskirenu nájde v moči (pozri časť 5.2). Keďže sa zistilo, že aliskiren je substrátom polypeptidu transportujúceho organické anióny 1A2 (OATP1A2) (pozri interakciu s inhibítormi polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)), aliskiren môže znížiť expozíciu torasemidu v plazme ovplyvnením procesu absorpcie.

U pacientov liečených aliskirenom aj perorálne podávaným furosemidom alebo torasemidom sa preto odporúča monitorovať účinky furosemidu alebo torasemidu, keď sa liečba furosemidom, torasemidom alebo aliskirenom začína alebo upravuje, aby sa predišlo zmenám objemu extracelulárnej tekutiny a možným situáciám objemového preťaženia (pozri časť 4.4).

- *Warfarín*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

- *Interakcie s jedlom*

Zistilo sa, že jedlá (s nízkym alebo vysokým obsahom tuku) podstatne znižujú absorpciu aliskirenu (pozri časť 4.2). Dostupné klinické údaje nenaznačujú aditívny účinok rôznych druhov jedál a/alebo nápojov, avšak možnosť zníženia biologickej dostupnosti aliskirenu vyvolaného týmto aditívnym účinkom sa neskúmala, preto ho nemožno vylúčiť. Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podaniu aliskirenu s ovocnou šťavou alebo nápojmi, ktoré obsahujú rastlinné extrakty, vrátane bylenných čajov.

Žiadne interakcie

- Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách s aliskirenom, patrí acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazón, alopurinol, izosorbid-5-mononitrát a hydrochlorotiazid. Nezistili sa nijaké interakcie.

- Súčasné podávanie aliskirenu buď s metformínom (↓28 %), amlodipínom (↑29 %) alebo s cimetidínom (↑19 %) malo za následok zmenu C_{max} alebo AUC aliskirenu o 20 až 30 %. Pri podávaní s atorvastatínom sa AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. Súčasné podávanie aliskirenu nemalo významný vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, metformínu alebo amlodipínu. Z toho vyplýva, že nie je nutné upravovať dávkovanie aliskirenu alebo týchto liečiv pri ich súčasnom podávaní.

- Aliskiren môže mierne znížiť biologickú dostupnosť digoxínu a verapamilu.

- *Interakcie s CYP450*

Aliskiren neinhibuje izoenzýmy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by aliskiren ovplyvňoval systémovú expozíciu látkam, ktoré inhibujú, indukujú alebo sa metabolizujú uvedenými enzýmami. Aliskiren sa minimálne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Preto sa neočakávajú interakcie spôsobené inhibíciou alebo indukciou izoenzýmov CYP450. Inhibítory CYP3A4 však často ovplyvňujú aj P-gp. Možno preto očakávať zvýšenú expozíciu aliskirenu počas súbežného podávania inhibítorov CYP3A4, ktoré inhibujú aj P-gp (pozri ďalšie odkazy na P-gp v časti 4.5).

- *Substráty alebo slabé inhibítory P-gp*

Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. U pokusných zvierat sa preukázalo, že P-gp je významným faktorom určujúcim biologickú dostupnosť aliskirenu. Induktory P-gp (ľubovník bodkovaný, rifampicín) môžu preto znížiť biologickú dostupnosť aliskirenu.

- *Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)*

Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s ovocnou šťavou).

Informácie o interakciách amlodipínu

Účinky iných liekov na amlodipín

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

- *Inhibítory CYP3A4*

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejavíť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

- *Induktory CYP3A4*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

- *Grapefruitová šťava*

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

- *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

- Antihypertenzívny účinok amlodipínu sa sčítava s antihypertenzívnymi účinkami iných antihypertenzív.

- Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Žiadne interakcie

- V štúdiách klinických interakcií amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Lekári, ktorí predpisujú Rasilamlo, majú poučiť ženy v reprodukčnom veku o potenciálnom riziku počas gravidity. Keďže Rasilamlo sa nemá používať u žien, ktoré plánujú otehotnieť, je treba ešte pred plánovanou graviditou prejsť na vhodnú alternatívnu antihypertenzívnu liečbu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Podávanie iných látok, ktoré priamo pôsobia na RAAS, sa spájalo so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov. Tak ako každý liek, ktorý priamo pôsobí na RAAS, aliskiren sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť amlodipínu v gravidite u ľudí sa nestanovila. Reprodukčné štúdie u potkanov nepreukázali toxicitu okrem oneskorenia dátumu pôrodu a dlhšieho trvania pôrodu pri dávkach 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (pozri časť 5.3). Použitie v gravidite sa odporúča len vtedy, keď nie je bezpečnejšia alternatíva a keď samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Rasilamlo sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity. Rasilamlo je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Ak sa gravidita zistí počas liečby, Rasilamlo sa má preto čo najskôr vysadiť.

Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren a/alebo amlodipín vylučujú do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Keďže údaje o vylučovaní aliskirenu a amlodipínu do mlieka u ľudí alebo zvierat sú nedostatočné/obmedzené, riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Preto sa neodporúča, aby dojčiace ženy užívali Rasilamlo.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Rasilamlom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate pri užívaní Rasilamla.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermíí. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3). Fertilitu potkanov neovplyvnili dávky aliskirenu do 250 mg/kg/deň (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je treba brať do úvahy, že pri užívaní Rasilamla sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacienta užívajúceho amlodipín vyskytnú závraty, bolesť hlavy, únava alebo nauzea, môže to zhoršiť jeho schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Profil bezpečnosti Rasilamla uvedený nižšie vychádza z klinických štúdií vykonaných s Rasilamlom a zo známych profilov bezpečnosti jednotlivých zložiek, aliskirenu a amlodipínu. Informácie o bezpečnosti Rasilamla u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené.

Najčastejšie nežiaduce reakcie na Rasilamlo sú hypotenzia a periférny edém. Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Rasilamla (aliskirene a amlodipíne) a zahrnuté v tabuľkovom zozname nežiaducich reakcií sa môžu vyskytnúť aj pri Rasilamle.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie pozorované pri Rasilamle alebo pri monoterapii jednou alebo oboma zložkami lieku sú uvedené v tabuľke nižšie. Pre nežiaduce reakcie pozorované pri viac ako jednej zo zložiek fixnej kombinácie dávok je najvyššia frekvencia uvedená v tabuľke nižšie.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Leukopénia ^{am} , trombocytopenia ^{am}
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Anafylaktické reakcie ^a , reakcie z precitlivivosti ^a
Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie ^{am}
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia ^{am}
Psychické poruchy	
Menej časté	Nespavosť ^{am} , zmeny nálady (vrátane úzkosti) ^{am} , depresia ^{am}
Zriedkavé	Zmätenosť ^{am}
Poruchy nervového systému	
Časté	Somnolencia ^{am} , bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby) ^{am}
Menej časté	Tremor ^{am} , dysgeúzia ^{am} , synkopa ^{am} , hypostézia ^{am} , parestézia ^{am}
Veľmi zriedkavé	Hypertónia ^{am} , periférna neuropatia ^{am}
Poruchy oka	
Menej časté	Porucha zraku (vrátane diplopie) ^{am}
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Tinitus ^{am}
Neznáme	Vertigo ^a
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Závraty ^{a,am} , palpitácie ^{a,am} , periférny edém ^{c,a,am*}
Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu ^{am} , arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení) ^{am}
Poruchy ciev	
Časté	Návaly horúčavy ^{am} , hypotenzia ^{c,a,am}
Veľmi zriedkavé	Vaskulitída ^{am}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Dyspnoe ^{a,am} , rinitída ^{am} , kašeľ ^{pa,am}
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka ^a , bolesť brucha ^{am} , nauzea ^{a,am}
Menej časté	Vracanie ^{a,am} , dyspepsia ^{am} , zmeny vo vyprázdňovaní čriev (vrátane hnačky a zápchy) ^{am} , suchosť v ústach ^{am}
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída ^{am} , gastritída ^{am} , hyperplázia d'asien ^{am}
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Veľmi zriedkavé	Hepatitída ^{a,am} , žltáčka ^{a,am} , zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajúce cholestáze) ^{am}
Neznáme	Porucha funkcie pečene ^{a,**} , zlyhanie pečene ^{a***}

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu ^a , toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) ^a , reakcií ústnej sliznice ^a , vyrážky ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikária ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , odfarbenie kože ^{am} , hyperhidróza ^{am} , exantém ^{am}
Zriedkavé	Angioedém ^a , erytém ^a
Veľmi zriedkavé	Multiformný erytém ^{am} , exfoliatívna dermatitída ^{am} , Stevensov-Johnsonov syndróm ^{am} , Quinckeho edém ^{am} , fotosenzitivita ^{am}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia ^{a,am} , opuch členkov ^{am}
Menej časté	Myalgia ^{am} , svalové spazmy ^{am} , bolesť chrbta ^{am}
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek ^a , porucha funkcie obličiek ^a , porucha močenia ^{am} , nyktúria ^{am} , zvýšená frekvencia močenia ^{am}
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Impotencia ^{am} , gynekomastia ^{am}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava ^{am}
Menej časté	Bolesť v hrudníku ^{am} , asténia ^{am} , bolesť ^{am} , celková nevoľnosť ^{am}
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Hyperkaliémia ^a
Menej časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov ^a , zvýšenie telesnej hmotnosti ^{am} , zníženie telesnej hmotnosti ^{am}
Zriedkavé	Zníženie hemoglobínu ^a , zníženie hematokritu ^a , zvýšenie kreatinínu v krvi ^a
Neznáme	Hyponatriémia ^a

^c Nežiaduce reakcie pozorované pri Rasilamle;

^a Nežiaduce reakcie pozorované pri monoterapii aliskirenom;

^{am} Nežiaduce reakcie pozorované pri monoterapii amlodipínom;

* Periférny edém je známa, od dávky závislá nežiaduca reakcia na amlodipín, ktorá bola tiež hlásená pri liečbe aliskirenom po uvedení na trh. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia pri Rasilamle v klinických skúšaníach bol periférny edém, ktorý sa vyskytoval s frekvenciou nižšou alebo rovnakou, ako bola frekvencia pri zodpovedajúcich dávkach amlodipínu, ale s vyššou než pri aliskirene;

** Ojedinelé prípady poruchy funkcie pečene s klinickými príznakmi a výraznejšej dysfunkcie pečene preukázanej laboratórnym vyšetrením;

*** Vrátane jedného prípadu „fulminantného zlyhania pečene“ hláseného pri použití lieku po uvedení na trh, v ktorom nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť s aliskirenom.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Rasilamle, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaníach.

Aliskiren

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a angioedému.

V kontrolovaných klinických skúšaniach sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo príznaky naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Mnohí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo príznaky naznačujúce angioedém, čo sa v niektorých prípadoch dávalo do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (ACEI alebo ARB).

Po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému alebo reakcií podobných angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB.

Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivenosti/angioedém (zvlášť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivenosti.

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Vyšetrenia

V kontrolovaných klinických skúšaniach boli klinicky významné zmeny štandardných laboratórnych parametrov spojené s podávaním aliskirenu menej časté. V klinických skúšaniach s pacientmi s hypertenziou nemal aliskiren klinicky významný účinok na celkový cholesterol, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno alebo kyselinu močovú.

Hemoglobín a hematokrit: Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadny pacient neukončil účasť na klinickom skúšaní pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných liekoch pôsobiacich na RAAS, napr. pri ACEI a ARB.

Sérový draslík: Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné.

Pediatrická populácia

Na základe obmedzeného množstva údajov o bezpečnosti získaných v štúdiu farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 detí s hypertenziou vo veku 6-17 rokov sa predpokladá, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné, aké sa pozorujú u dospelých s hypertenziou. Tak ako pri iných blokátoroch RAAS je bolesť hlavy častou nežiaducou udalosťou u detí liečených aliskirenom.

Amlodipín

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramidového syndrómu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nie sú skúsenosti s predávkovaním Rasilamlo. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania Rasilamlo by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu a amlodipínu.

Pri aliskirene najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Na základe dostupných údajov o amlodipíne sa predpokladá, že masívne predávkovanie by mohlo mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a pravdepodobne pretrvávajúca systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku, vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Liečba

Ak pri Rasilamle vznikne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba.

Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania amlodipínom vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane častej kontroly funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia končatín a sledovania objemu cirkulujúcej tekutiny a tvorby moču.

Vazokonstrikčná látka môže pomôcť pri obnovení tonusu ciev a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov požitie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo množstvo absorbovaného amlodipínu.

Keďže amlodipín sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza bude prospešná.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (<2 % perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín, inhibítory renínu, ATC kód: C09XA53

Rasilamlo kombinuje dve antihypertenzívne látky s komplementárnymi mechanizmami zníženia krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu a amlodipín patrí do triedy antagonistov vápnika.

Rasilamlo

Použitie kombinovanej liečby aliskirenom a amlodipínom vychádza z účinkov týchto dvoch liečiv na rôzne, ale komplementárne systémy, ktoré regulujú krvný tlak. Účinok blokátorov kalciových kanálov sa zakladá na bránení vstupu vápnika do buniek hladkého svalstva v stene ciev, čím sa zabráni kontrakcii buniek hladkého svalstva a vazokonstrikcii. Inhibítory renínu potláčajú enzýmovú aktivitu renínu a tým blokujú tvorbu angiotenzínu II, hlavnej efektorovej molekuly systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS). Angiotenzín II spôsobuje vazokonstrikciu a spätnú absorpciu sodíka a vody. Amlodipín tak priamo inhibuje vazokonstrikciu a znižuje cievny odpor, zatiaľ čo aliskiren prostredníctvom regulácie tvorby angiotenzínu II môže tiež inhibovať vazokonstrikciu, ale okrem toho posúva aj rovnováhu vody a sodíka smerom k hodnotám potrebným pre normálny tlak. Výsledkom kombinovaného pôsobenia aliskirenu a amlodipínu na tieto dva centrálné faktory regulácie krvného tlaku (vazokonstrikcia a hypertenzívne účinky sprostredkované RAAS) sú väčšie antihypertenzívne účinky, než aké sa pozorujú pri monoterapii.

Rasilamlo sa skúmalo vo viacerých klinických skúšaní kontrolovaných účinným liekom a placebom, do ktorých bolo zaradených celkovo 5 570 pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou (diastolický krvný tlak medzi 90 mmHg a 109 mmHg).

U pacientov s hypertenziou, ktorých krvný tlak neznížili monoterapie zložkami lieku, vyvolalo podávanie Rasilamla raz denne od dávky závislé, klinicky významné zníženie systolického aj diastolického krvného tlaku.

Pri podávaní pacientom, ktorých krvný tlak neznížil dostatočne buď aliskiren, alebo amlodipín, Rasilamlo vyvoláva po jednom týždni liečby väčšie zníženie krvného tlaku ako monoterapie jednotlivými zložkami a účinok blízky maximu sa dosiahne po štyroch týždňoch liečby.

V štúdií s 820 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 300 mg aliskirenu, kombinácia aliskirenu/amlodipínu 300 mg/10 mg vyvolala priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku 18,0/13,1 mmHg, čo bolo štatisticky významne viac ako pri monoterapii 300 mg aliskirenu. Kombinácia pri dávke 300 mg/5 mg takisto preukázala štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku ako monoterapia 300 mg aliskirenu. V podskupine 584 pacientov kombinácia aliskirenu/amlodipínu vyvolala ďalšie priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 7,9/4,8 mmHg pri liekovej sile 300 mg/5 mg a 11,7/7,7 mmHg pri 300 mg/10 mg v porovnaní s 300 mg aliskirenu (podskupinu tvoria pacienti bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel východiskovej alebo koncovej hodnoty systolického krvného tlaku (SBP) ≥ 10 mmHg).

V štúdií s 847 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 10 mg amlodipínu, kombinácie aliskirenu/amlodipínu 150 mg/10 mg a 300 mg/10 mg vyvolali priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 11,0/9,0 mmHg a 14,4/11,0 mmHg, čo bolo štatisticky viac ako pri monoterapii 10 mg amlodipínu. V podskupine 549 pacientov kombinácia aliskirenu/amlodipínu vyvolala ďalšie priemerné zníženie systolického/diastolického krvného tlaku o 4,0/2,2 mmHg pri liekovej sile 150 mg/10 mg a 7,6/4,7 mmHg pri 300 mg/10 mg v porovnaní s 10 mg amlodipínu (podskupinu tvoria pacienti bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel východiskovej alebo koncovej hodnoty SBP ≥ 10 mmHg).

V štúdií s 545 randomizovanými pacientmi, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu 5 mg amlodipínu, bolo zníženie krvného tlaku pri kombinácii aliskirenu 150 mg/amlodipínu 5 mg väčšie ako u pacientov, ktorí zostali pri 5 mg amlodipínu.

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s faktoriálovým usporiadaním v paralelných skupinách trvajúcej 8 týždňov u 1 688 randomizovaných pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou vyvolala liečba Rasilamlom v dávkach od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg od dávky závislé, klinicky významné priemerné zníženie (systolického/diastolického) krvného tlaku v rozmedzí od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg, v porovnaní s 15,4/10,2 mmHg pri 300 mg aliskirenu, 21,0/13,8 mmHg pri 10 mg amlodipínu a 6,8/5,4 mmHg pri placebe u populácie pacientov s priemerným východiskovým krvným tlakom 157,3/99,7 mmHg. Tieto hodnoty boli pri všetkých dávkach štatisticky významné oproti placebu a aliskirenu. Zníženie krvného tlaku pri kombinácii pretrvávalo počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami. V podskupine 1 069 pacientov Rasilamlo vyvolalo priemerné zníženie (systolického/diastolického) krvného tlaku v rozmedzí od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podskupina pacientov bez abnormálnych údajov, definovaných ako rozdiel vo východiskovej alebo koncovej hodnote SBP ≥ 10 mmHg).

Bezpečnosť Rasilamla sa vyhodnotila v štúdiách trvajúcich do jedného roka.

Účinky Rasilamla na mortalitu z akejkoľvek príčiny, kardiovaskulárnu mortalitu, kardiovaskulárnu morbiditu a poškodenie cieľových orgánov nie sú v súčasnosti známe.

Rasilamlo sa podávalo viac než 2 800 pacientom v ukončených klinických skúšaniach, vrátane 372 pacientom počas jedného roka alebo dlhšie. Pri liečbe Rasilamlom v dávkach do 300 mg/10 mg bola celková incidencia nežiaducich reakcií podobná ako pri monoterapiách jednotlivými zložkami. Incidencia nežiaducich udalostí nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom, indexom telesnej hmotnosti, rasou alebo etnickou príslušnosťou. Nevyskytli sa nové nežiaduce reakcie, ktoré by sa objavili osobitne pri Rasilamle navyše oproti už známym reakciám spojeným s jednotlivými monoterapiami. V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 688 pacientmi s ľahkou alebo stredne ťažkou hypertenziou sa liečba ukončila pre klinickú nežiaducu udalosť u 1,7 % pacientov liečených Rasilamlom oproti 1,5 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Inhibíciou enzýmu renín aliskiren inhibuje RAAS v bode aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje hladiny angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné lieky, ktoré inhibujú RAAS (ACEI a antagonisty angiotenzínu II (ARB)), spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej reninovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80 %. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky rozdielov v účinku na PRA v súčasnosti nie sú známe.

Hypertenzia

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávaajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98 % pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90 % maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti. Aliskiren sa sledoval u 1 864 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a u 426 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Klinické skúšania monoterapie aliskirenom preukázali antihypertenzívne účinky porovnateľné s inými triedami antihypertenzív vrátane ACEI a ARB. V porovnaní s diuretikom (hydrochlorotiazid, HCTZ) aliskiren v dávke 300 mg po 12 týždňoch liečby znížil systolický/diastolický tlak krvi o 17,0/12,3 mmHg oproti 14,4/10,5 mmHg pri HCTZ v dávke 25 mg.

Dostupné sú klinické skúšania kombinovanej liečby, v ktorých sa aliskiren pridával k diuretikum hydrochlorotiazidu a betablokátoru atenololu. Znášanlivosť týchto kombinácií bola dobrá. Aliskiren mal aditívny antihypertenzívny účinok, keď sa pridal k hydrochlorotiazidu.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v štúdiu noninferiority trvajúcej 9 mesiacov u 901 starších pacientov (≥ 65 rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlorotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2 % oproti 4,4 %), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6 % oproti 5,0 %).

V štúdiu trvajúcej 8 týždňov u 754 starších (≥ 65 rokov) a starých (30 % ≥ 75 rokov) pacientov s hypertenziou vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na srdcovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Nadmerná hypotenzia sa menej často (0,1 %) pozorovala u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených samotným aliskirenom. Hypotenzia bola tiež menej častá (< 1 %) počas kombinovanej liečby inými antihypertenzívami. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom sa nedokázal „rebound“ účinok na tlak krvi alebo PRA.

V štúdiu trvajúcej 36 týždňov, do ktorej bolo zaradených 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory, sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pridaným k základnej liečbe nezistili zmeny v remodelácii komory, ako sa stanovilo na základe objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, cievnych mozgových príhod a náhlej smrti s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placebo. Avšak u pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol v porovnaní so skupinou placebo významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a poruchy funkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteinúriou a/alebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Konečné výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,097 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95,4 %: 0,987, 1,218, 2-stranné $p=0,0787$). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia nežiaducich udalostí (38,2 % oproti 30,3 %). Zvýšená bola najmä incidencia dysfunkcie obličiek (14,5 % oproti 12,4 %), hyperkaliémie (39,1 % oproti 29,0 %), udalostí súvisiacich s hypotenziou (19,9 % oproti 16,3 %) a ukazovateľov posúdených ako súvisiacich s cievnu mozgovou príhodou (3,4 % oproti 2,7 %). Zvýšenie incidence cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

Aliskiren 150 mg (zvýšené na 300 mg pri znášanlivosti) pridaný ku konvenčnej liečbe sa vyhodnotil v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, randomizovanom klinickom skúšaní u 1 639 pacientov so zníženou ejekčnou frakciou hospitalizovaných pre epizódu akútneho zlyhania srdca (trieda III–IV podľa NYHA), ktorí boli pri zaradení do skúšania hemodynamicky stabilní. Primárnym ukazovateľom bola smrť z kardiovaskulárnych príčin alebo opätovná hospitalizácia pre zlyhanie srdca počas 6 mesiacov; sekundárne ukazovatele sa stanovili v priebehu 12 mesiacov.

Klinické skúšanie preukázalo, že aliskiren nie je prínosom, keď sa pridá ku štandardnej liečbe akútneho zlyhania srdca, a zvýšenie rizika kardiovaskulárnych udalostí u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus. Výsledky skúšania naznačili nevýznamný účinok aliskirenu s pomerom rizika 0,92 (interval spoľahlivosti 95%: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren oproti placebo). Rôzne výsledky liečby aliskirenom sa zaznamenali pri celkovej mortalite počas 12 mesiacov v závislosti od prítomnosti diabetu. V podskupine pacientov, ktorí mali diabetes mellitus, bol pomer rizika 1,64 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95%: 1,15-2,33), zatiaľ čo pomer rizika v podskupine pacientov bez diabetu bol 0,69 v prospech aliskirenu (interval spoľahlivosti 95%: 0,50-0,94); hodnota p pre interakciu = 0,0003. Zvýšená incidencia hyperkaliémie (20,9% oproti 17,5%), poruchy funkcie obličiek/zlyhania obličiek (16,6% oproti 12,1%) a hypotenzie (17,1% oproti 12,6%) sa pozorovala v skupine aliskirenu v porovnaní s placebom a bola vyššia u pacientov s diabetom.

Účinky aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu v súčasnosti nie sú známe.

V súčasnosti nie sú dostupné údaje o dlhodobej účinnosti aliskirenu u pacientov so zlyhávaním srdca.

Elektrofyziológia srdca

Žiadny účinok na interval QT sa nezaznamenal v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa používala štandardná elektrokardiografia a monitorovanie podľa Holtera.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Rasilamle inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta.

Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprievádza pri chronickom podávaní významnú zmenu srdcovej frekvencie, ani plazmatických hladín katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie glomerulovej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bez zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoátriového uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaní, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Amlodipín preukázal priaznivé klinické účinky u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky dokumentovanou koronárnou chorobou srdca.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia morbidít a mortalít s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnila na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidonom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidone: pomer rizika (RR) 0,98, 95 % IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidonu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidone: RR 0,96, 95 % IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rasilamlom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre esenciálnu hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3 %. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážnom stave znižujú jedlá s nízkym obsahom tuku u pacientov s hypertenziou C_{max} o 76 % a AUC_{0-tau} o 67 %. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní pri podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 2-krát vyššie ako po začiatkovej dávke.

Transportéry

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľou.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51 %) a nezávisí od koncentrácie.

Biotransformácia a eliminácia

Stredný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (78 %). Približne 1,4 % celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6 % dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/h.

Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie C_{max} . Nelinearita môže byť výraznejšia v rovnovážnom stave. Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od linearity sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klírensu.

Pediatrická populácia

V štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 17 rokov, ktorí dostávali denné dávky aliskirenu 2 mg/kg alebo 6 mg/kg podávané ako granuly (3,125 mg/tableta), boli farmakokinetické parametre podobné ako u dospelých. Výsledky tejto štúdie nenaznačili významný účinok veku, telesnej hmotnosti alebo pohlavia na systémovú expozíciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Výsledky štúdie MDR1 *in vitro* v ľudskom tkanive ukázali profil zrenia transportéra MDR1 (P-gp) závislý od veku a tkaniva. Pozorovala sa vysoká interindividuálna variabilita miery expresie mRNA (až 600-násobná). Expresia MDR1 mRNA v pečeni bola štatisticky významne nižšia vo vzorkách od plodov, novorodencov a detí vo veku do 23 mesiacov.

Vek, v ktorom je transportný systém zrelý, nemožno určiť. U detí s nezrelým systémom MDR1 (P-gp) je možná nadmerná expozícia aliskirenu (pozri vyššie „Transportéry“ a časti 4.2, 4.4 a 5.3).

Amlodipín

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa odhadla medzi 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že u pacientov s hypertenziou sa približne 97,5 % cirkulujúceho liečiva viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia a eliminácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom 10 % pôvodnej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne hladiny v plazme sa dosiahnu pri kontinuálnom podávaní za 7-8 dní.

Linearita

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok 5 mg a 10 mg.

Aliskiren/amlodipín

Po perorálnom podaní Rasilamla je medián času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie pri aliskirene do 3 hodín a pri amlodipíne do 8 hodín. Rýchlosť a rozsah absorpcie Rasilamla nalačno sú podobné, ako keď sa aliskiren a amlodipín podávajú osobitne ako monoterapie. Štúdia bioekvivalencie pri požití ľahkého jedla sa pri Rasilamle nevykonala.

Výsledky štúdie vplyvu potravy, v ktorej sa použilo štandardné jedlo s vysokým obsahom tukov s tabletou s fixnou kombináciou 300 mg/10 mg, ukázali, že jedlo znížilo rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu v tablete s fixnou kombináciou v podobnej miere ako pri monoterapii aliskirenom. V súlade s liekom pri monoterapii jedlo nemalo účinok na farmakokinetiku amlodipínu v tablete s fixnou kombináciou.

Charakteristika u pacientov

Aliskiren

Aliskiren podávaný raz denne predstavuje účinnú antihypertenzívnu liečbu dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

AUC je o 50 % vyššia u starších (>65 rokov) ako u mladších osôb. Pohlavie, telesná hmotnosť a etnická príslušnosť nemajú klinicky významný vplyv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom insuficiencie obličiek. Relatívna AUC a C_{max} aliskirenu u osôb s poškodením funkcie obličiek boli v rozmedzí 0,8- až 2-násobku hladín u zdravých osôb po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave. Tieto pozorované zmeny však nekorelovali so závažnosťou poškodenia funkcie obličiek. U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatočného dávkovania aliskirenu (pozri časti 4.2 a 4.4). Použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena C_{max} o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebola významne ovplyvnená u pacientov s ľahkým až ťažkým poškodením funkcie pečene. Vzhľadom na to sa nevyžaduje úprava začiatočnej dávky aliskirenu u pacientov s ľahkým až ťažkým poškodením funkcie pečene.

Amlodipín

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších a mladých osôb. U starších pacientov klírens amlodipínu má tendenciu klesať, s následným zväčšením AUC a predĺžením polčasu eliminácie. Zväčšenie AUC a predĺženie polčasu eliminácie u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca zodpovedali očakávaniu pre vekovú skupinu pacientov v tejto štúdii (pozri časť 4.4).

Štúdia populačnej farmakokinetiky sa vykonala u 74 detí s hypertenziou vo veku od 1 do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktoré dostávali 1,25 až 20 mg amlodipínu podávaného buď raz, alebo dvakrát denne. U 6- až 12-ročných detí a u 13- až 17-ročných dospelých bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 a 27,4 l/h u chlapcov a 16,4 a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami sa pozorovala veľká variabilita expozície. Údaje zaznamenané u detí mladších ako 6-ročných sú obmedzené.

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje.

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60 %. U pacientov s ochorením pečene je preto potrebné postupovať opatrne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aliskiren

Karcinogénny potenciál sa hodnotil v štúdii na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdii na transgénných myšiach trvajúcej 6 mesiacov. Karcinogénny potenciál sa nezistil. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1 500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Hoci aliskiren má známy iritačný potenciál, hranice bezpečnosti zistené u ľudí pri dávke 300 mg počas štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa považovali za dostatočné pri 9- až 11-násobku koncentrácií v stolici alebo 6-násobku koncentrácií v sliznici v porovnaní s 250 mg/kg/deň v štúdii karcinogenity na potkanoch.

Aliskiren nemal žiadny mutagénny potenciál v štúdiách mutagenity *in vitro* a *in vivo*. Hodnotenie zahŕňalo stanovenia *in vitro* na bakteriálnych bunkách a bunkách cicavcov a stanovenia *in vivo* na potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity s aliskirenom nepreukázali embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu pri dávkach do 600 mg/kg/deň u potkanov alebo 100 mg/kg/deň u králikov. Fertilita, prenatalný vývin a postnatalný vývin neboli ovplyvnené u potkanov pri dávkach do 250 mg/kg/deň. Dávky u potkanov a králikov viedli k systémovej expozícii, ktorá bola u potkanov 1- až 4-krát vyššia a u králikov 5-krát vyššia, než je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (300 mg).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnej nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat sú v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu.

Štúdie s mladými zvieratami

Štúdia toxicity po opakovanom podávaní sa vykonala s mladými potkanmi 8 dní po narodení, ktorým sa 4 týždne podával aliskiren v dávkach 30, 100 alebo 300 mg/kg/deň. Vysoká akútna úmrtnosť (v priebehu hodín) a závažná chorobnosť sa pozorovali pri 100 a 300 mg/kg/deň (2,3- a 6,8-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (MRHD) prepočítanej na mg/m² u dospelého pacienta s hmotnosťou 60 kg) bez určenia príčiny smrti, ktorá nastala bez príznakov alebo prodromálnych príznakov. Pomer letálnej dávky 100 mg/kg/deň a dávky bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) 30 mg/kg/deň je neočakávane nízky.

Ďalšia štúdia toxicity po opakovanom podávaní sa vykonala s mladými potkanmi 14 dní po narodení, ktorým sa 8 týždňov podával aliskiren v dávkach 30, 100 alebo 300 mg/kg/deň. Oneskorená úmrtnosť sa pozorovala pri 300 mg/kg/deň (8,5-násobok MRHD prepočítanej na mg/m² u dospelého pacienta s hmotnosťou 60 kg) bez určenia príčiny smrti.

U mladých potkanov, ktoré prežili, sa nepozorovali účinky na správanie alebo schopnosť reprodukcie.

Expozícia aliskirenu v plazme (AUC) pri dávke 100 mg/kg/deň bola u potkanov vo veku 8 dní takmer 4-krát vyššia ako u potkanov vo veku 14 dní. Expozícia aliskirenu v plazme u potkanov vo veku 14 dní bola 85- až 387-násobne vyššia ako u dospelých potkanov vo veku 64 dní.

Štúdia toxicity po jednorazovom podaní sa vykonala u mladých potkanov vo veku 14, 21, 24, 28, 31 alebo 36 dní po narodení. Nepozorovala sa žiadna úmrtnosť alebo významná toxicita. Expozícia v plazme bola v porovnaní s dospelými potkanmi približne 100-krát vyššia u potkanov vo veku 14 dní a 3-krát vyššia u potkanov vo veku 21 dní.

Mechanistická štúdia sa uskutočnila na preskúmanie vzťahu medzi vekom, expozíciou aliskirenu a zrením expresie MDR1 a OATP2 u potkanov. Výsledky ukázali, že vývinové zmeny expozície aliskirenu korelovali s ontogéznou zrenia transportérov v jejune, pečeni, obličkách a mozgu.

Farmakokinetika aliskirenu sa vyhodnotila u potkanov vo veku od 8 do 28 dní po intravenóznom podaní 3 mg/kg aliskirenu. Klírens aliskirenu sa zvyšoval v závislosti od veku. Klírens u potkanov vo veku 8 alebo 14 dní bol podobný, ale v tomto veku predstavoval len asi 23% klírensu u potkanov vo veku 21 dní a 16% klírensu u potkanov vo veku 28 dní.

Tieto štúdie ukazujú, že príliš vysoká expozícia aliskirenu (> 400-krát vyššia u 8-dňových potkanov v porovnaní s dospelými potkanmi) a vysoká akútna toxicita u mladých potkanov sú spôsobené nezrelým MDR1, čo naznačuje, že u pediatrických pacientov s nezrelým MDR1 je možná nadmerná expozícia aliskirenu (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Amlodipín

Údaje o bezpečnosti amlodipínu sú overené klinicky aj neklinicky.

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermíí a počtu zrelých spermatoblastov a Sertolihov podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Rasilamlo

Predklinické štúdie bezpečnosti ukázali, že potkany dobre znášali kombináciu aliskirenu a amlodipínu. Nálezy zo štúdií toxicity pri perorálnom podávaní trvajúcim 2 a 13 týždňov u potkanov sa zhodovali s nálezmi pri aliskirene a amlodipíne, keď sa obe liečivá podávali samostatne. Nezistili sa nové toxické účinky alebo zvýšená závažnosť toxických účinkov, ktoré sa spájajú s niektorou zo zložiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón
Povidón
Magnéziumstearát
Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

Hypromelóza
Makrogol
Mastenec
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre PVC/PCTFE – Al:
18 mesiacov

Blistre PA/Al/PVC – Al:
18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56, 98 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet (20 balení po 14)

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 30, 90 tabliet
Balenie s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56x1 tabletu
Spoločné balenia s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 98x1 tabletu (2 balenia po 49x1)

Kalendárové blistre PA/Al/PVC – Al:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 98 tabliet (2 balenia po 49) a 280 tabliet (20 balení po 14)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia alebo liekové sily.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/043-056

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. apríl 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Unie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA/ŠKATUĽA S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI
(perforované blistre s jednotlivými dávkami)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
56x1 tableta
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/001	14 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/010	14 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/002	28 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/011	28 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/003	30 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/004	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/012	56 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/007	56x1 tableta (PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/005	90 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/006	98 tabliet (PVC/PCTFE blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasilamlo 150 mg/5 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49x1 tabletu.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.
Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/013	98 tabliet (2x49, PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/008	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/009	280 tabliet (20x14, PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/014	280 tabliet (20x14, PA/Al/PVC blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (S BLUE BOX)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49) tabliet.
Spoločné balenie obsahujúce 280 (20 balení po 14) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/013	98 tabliet (2x49, PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/008	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/009	280 tabliet (20x14, PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/014	280 tabliet (20x14, PA/Al/PVC blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasilamlo 150 mg/5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

**BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Al/PVC)
LEN KALENDÁROVÉ BLISTRE**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÉ BLISTRE S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (PCTFE)

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/5 mg tablety
Aliskiren/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA/ŠKATUĽA S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI
(perforované blistre s jednotlivými dávkami)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
56x1 tableta
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/015	14 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/024	14 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/016	28 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/025	28 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/017	30 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/018	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/026	56 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/021	56x1 tableta (PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/019	90 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/020	98 tabliet (PVC/PCTFE blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasilamlo 150 mg/10 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49x1 tabletu.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.
Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/027	98 tabliet (2x49, PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/022	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/023	280 tabliet (20x14, PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/028	280 tabliet (20x14, PA/Al/PVC blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (S BLUE BOX)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49) tabliet.
Spoločné balenie obsahujúce 280 (20 balení po 14) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/027	98 tabliet (2x49, PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/022	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/023	280 tabliet (20x14, PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/028	280 tabliet (20x14, PA/Al/PVC blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasilamlo 150 mg/10 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

**BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Al/PVC)
LEN KALENDÁROVÉ BLISTRE**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÉ BLISTRE S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (PCTFE)

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 150 mg/10 mg tablety
Aliskiren/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA/ŠKATUĽA S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI
(perforované blistre s jednotlivými dávkami)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
56x1 tableta
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/029	14 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/038	14 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/030	28 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/039	28 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/031	30 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/032	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/040	56 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/035	56x1 tableta (PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/033	90 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/034	98 tabliet (PVC/PCTFE blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasilamlo 300 mg/5 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49x1 tabletu.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.
Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/041	98 tabliet (2x49, PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/036	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/037	280 tabliet (20x14, PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/042	280 tabliet (20x14, PA/Al/PVC blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (S BLUE BOX)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49) tabliet.
Spoločné balenie obsahujúce 280 (20 balení po 14) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/041	98 tabliet (2x49, PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/036	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/037	280 tabliet (20x14, PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/042	280 tabliet (20x14, PA/Al/PVC blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasilamlo 300 mg/5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

**BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Al/PVC)
LEN KALENDÁROVÉ BLISTRE**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÉ BLISTRE S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (PCTFE)

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/5 mg tablety
Aliskiren/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA/ŠKATUĽA S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI
(perforované blistre s jednotlivými dávkami)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
56x1 tableta
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/043	14 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/052	14 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/044	28 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/053	28 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/045	30 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/046	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/054	56 tabliet (PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/049	56x1 tableta (PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/047	90 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/048	98 tabliet (PVC/PCTFE blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasilamlo 300 mg/10 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49x1 tabletu.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.
Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/055	98 tabliet (2x49, PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/050	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/051	280 tabliet (20x14, PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/056	280 tabliet (20x14, PA/Al/PVC blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (S BLUE BOX)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu) a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49) tabliet.
Spoločné balenie obsahujúce 280 (20 balení po 14) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/686/055	98 tabliet (2x49, PA/Al/PVC blistre)
EU/1/11/686/050	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/686/051	280 tabliet (20x14, PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/686/056	280 tabliet (20x14, PA/Al/PVC blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasilamlo 300 mg/10 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

**BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Al/PVC)
LEN KALENDÁROVÉ BLISTRE**

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÉ BLISTRE S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (PCTFE)

1. NÁZOV LIEKU

Rasilamlo 300 mg/10 mg tablety
Aliskiren/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmom obalené tablety
Rasilamlo 150 mg/10 mg filmom obalené tablety
Rasilamlo 300 mg/5 mg filmom obalené tablety
Rasilamlo 300 mg/10 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Rasilamlo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Rasilamlo
3. Ako užívať Rasilamlo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rasilamlo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rasilamlo a na čo sa používa

Čo je Rasilamlo

Rasilamlo obsahuje dve liečivá, ktoré sa nazývajú aliskiren a amlodipín. Obe tieto látky pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak (hypertenzia).

Aliskiren je inhibítor renínu. Znižuje množstvo angiotenzínu II, ktoré telo môže vytvoriť. Angiotenzín II spôsobuje zúženie krvných ciev, čo zvyšuje krvný tlak. Zníženie množstva angiotenzínu II umožňuje uvoľnenie krvných ciev, čím sa zníži krvný tlak.

Amlodipín patrí do skupiny liečiv známych ako blokátory kalciových kanálov, ktoré pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak. Amlodipín spôsobuje rozšírenie a uvoľnenie krvných ciev, čím sa znižuje krvný tlak.

Vysoký krvný tlak zvyšuje pracovnú záťaž srdca a ciev. Ak takýto stav trvá dlho, môžu sa poškodiť krvné cievy mozgu, srdca a obličiek, čo môže vyústiť do mŕtvice, zlyhania srdca, srdcového infarktu alebo zlyhania obličiek. Zníženie krvného tlaku na normálnu hodnotu znižuje riziko vzniku týchto chorôb.

Na čo sa používa Rasilamlo

Rasilamlo sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený samotným aliskirenom alebo amlodipínom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rasilamlo

Neužívajte Rasilamlo

- ak ste alergický na aliskiren alebo amlodipín, na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), alebo na liečivá odvodené od dihydropyridínu (známe ako blokátory kalciových kanálov).
- ak sa u vás vyskytli nasledujúce formy angioedému (ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka):
 - angioedém, keď ste užívali aliskiren
 - dedičný angioedém
 - angioedém bez známej príčiny
- ak ste medzi tretím a deviatym mesiacom tehotenstva
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
 - cyklosporín (liek používaný po transplantácii, aby sa zabránilo odvrhnutiu orgánu, alebo pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde)
 - itrakonazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií)
 - chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu)
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate niektorý z nasledujúcich skupín liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril alebo
 - blokátor receptorov angiotenzínu II, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan
- ak je pacient mladší ako 2 roky
- ak máte veľmi nízky krvný tlak
- ak máte šok, vrátane šoku spôsobeného poruchou funkcie srdca
- ak máte zúženie aortovej srdcovej chlopne (stenózu aorty)
- ak vám zlyháva srdce po akútnom srdcovom infarkte

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Rasilamlo a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Rasilamlo, obráťte sa na svojho lekára:

- ak vraciate alebo máte hnačku, alebo ak užívate diuretikum (liek na zvýšenie množstva vytvoreného moču)
- ak sa u vás už vyskytol angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka). Ak k tomu dôjde, prestaňte užívať Rasilamlo a spojte sa so svojim lekárom
- ak užívate niektorý z nasledujúcich skupín liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril alebo
 - blokátor receptorov angiotenzínu II, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi)
- ak máte ťažkosti so srdcom
- ak dodržiavate diétu s nízkym obsahom soli
- ak sa vám výrazne znížila tvorba moču počas 24 hodín alebo dlhšie a/alebo ak máte závažné ťažkosti s obličkami (napríklad potrebujete dialýzu), alebo máte zúžené alebo nepriechodné cievy, ktoré zásobujú obličky krvou
- ak máte zhoršenú funkciu obličiek, lekár starostlivo zváži, či je Rasilamlo pre vás vhodné, a možno vás bude chcieť dôsledne sledovať
- ak máte ťažkosti s pečeňou (poškodenie funkcie pečene)

- ak máte stenózu renálnej artérie (zúženie krvných ciev vedúcich k jednej alebo k oboj obličkám)
- ak trpíte závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (druh choroby srdca, pri ktorej srdce nedokáže prečerpávať do tela dostatok krvi)

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Rasilamlo“.

Deti a dospelí

Rasilamlo je určené na použitie u dospelých.

Rasilamlo sa nesmie používať u detí od narodenia do veku menej ako 2 roky. Nemá sa používať u detí vo veku od 2 do menej ako 6 rokov a jeho použitie sa neodporúča u detí a dospelých vo veku od 6 do menej ako 18 rokov.

Starší ľudia

U väčšiny pacientov vo veku 65 rokov a starších dávka 300 mg aliskirenu nie je účinnejšia pri znižovaní krvného tlaku v porovnaní s dávkou 150 mg.

Iné lieky a Rasilamlo

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledujúce lieky:

- blokátor receptorov angiotenzínu II alebo inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Rasilamlo“ a „Upozornenia a opatrenia“)
- lieky používané na zníženie krvného tlaku, diuretiká (lieky na zvýšenie množstva vytvoreného moču), najmä lieky šetriace draslík, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, alebo heparín
- ketokonazol, liek používaný na liečbu hubových infekcií
- verapamil, liek používaný na zníženie krvného tlaku, na úpravu srdcového rytmu alebo na liečbu angíny pectoris
- klaritromycín, telitromycín, erytromycín, čo sú antibiotiká používané na liečbu infekcií
- amiodarón, liek používaný na liečbu abnormálneho srdcového rytmu
- atorvastatín, liek používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu)
- antiepileptiká (napríklad karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón)
- rifampicín, liek používaný na zabránenie alebo liečbu infekcií
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na zlepšenie nálady
- niektoré druhy liekov proti bolesti, nazývané nesteroidné protizápalové liečivá (NSAID) (používané najmä u pacientov starších ako 65 rokov)
- diltiazem, liek používaný na liečbu ťažkostí so srdcom
- ritonavir, liek používaný na liečbu vírusových infekcií

Váš lekár bude možno musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné bezpečnostné opatrenia, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu)
- niektoré lieky používané na liečbu infekcií, napríklad ketokonazol

Rasilamlo a jedlo a nápoje

Vyhýbajte sa užívaniu tohto lieku spolu s ovocnou šťavou a/alebo nápojmi, ktoré obsahujú rastlinné výťažky (vrátane bylinných čajov).

Tehotenstvo

Neužívajte tento liek, keď ste tehotná (pozri časť Neužívajte Rasilamlo). Ak otehotníte počas liečby týmto liekom, okamžite ho prestaňte užívať a porozprávajte sa so svojim lekárom. Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Lekár vás spravidla požiada, aby ste prestali užívať Rasilamlo predtým, ako otehotníte, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Rasilamla. Rasilamlo sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po tretom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte o tom svojmu lekárovi. Rasilamlo sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia, a lekár pre vás možno vyberie iný druh liečby, ak chcete dojčiť, najmä ak sa vaše dieťa práve narodilo alebo sa narodilo predčasne.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Amlodipín, jedno z liečiv Rasilamla, môže vyvolať závraty a ospalosť. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, nevedzte vozidlo, neobsluhujte stroje a nepoužívajte nástroje.

3. Ako užívať Rasilamlo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, a neprekračujte odporúčanú dávku. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka Rasilamla je jedna tableta denne.

Účinok na krvný tlak sa pozoruje do 1 týždňa a maximálny účinok sa dosiahne približne za 4 týždne. Ak sa váš krvný tlak nezníži po 4 až 6 týždňoch, lekár vám možno upraví dávku.

Spôsob podávania

Tabletu prehltnite celú s trochou vody. Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Vyhýbajte sa užívaniu tohto lieku spolu s ovocnou šťavou a/alebo nápojmi, ktoré obsahujú rastlinné výťažky (vrátane bylinných čajov). Počas liečby vám lekár môže upraviť dávku v závislosti od toho, ako sa vám účinkom liečby zmení krvný tlak.

Ak užijete viac Rasilamla, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet Rasilamla, ihneď sa porozprávajte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Rasilamlo

Ak si zabudnete vziať dávku tohto lieku, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase. Ak si na vynechanú dávku spomeniete až nasledujúci deň, jednoducho si vezmite ďalšiu tabletu vo zvyčajnom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Neprestaňte užívať tento liek, aj keď sa budete cítiť dobre, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne príznaky ochorenia. Mnohí sa môžu cítiť celkom normálne. Je veľmi dôležité, aby ste užívali tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížilo sa riziko vedľajších účinkov. Chodievajte k vášmu lekárovi na dohodnuté vyšetrenia aj vtedy, keď sa budete cítiť dobre.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Mdloby a/alebo pocit závratu spojené s nízkym krvným tlakom sa môžu objaviť na začiatku liečby Rasilamlom. Ak sa u vás vyskytnú, **okamžite** o tom povedzte svojmu lekárovi.

Tak ako pri každej kombinácii dvoch liečiv nie je možné vylúčiť vedľajšie účinky súvisiace s každou zložkou osobitne. Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednom alebo oboch liečivách Rasilamla (aliskirene a amlodipíne), ktoré sú uvedené nižšie, sa môžu vyskytnúť pri Rasilamle.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné:

U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky. **Ak sa u vás vyskytnú ktorýkoľvek z nasledujúcich účinkov, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi:**

- závažné kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolýza a/alebo reakcie ústnej sliznice – červená koža, pľuzgier na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka) (*menej časté: môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí*).
- závažná alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre alebo pier alebo jazyka, ťažkosti s dýchaním, závraty (*zriedkavé: môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí*).
- nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia, tmavý moč alebo zožltnutie kože a očí (môžu to byť prejavy poruchy funkcie pečene) (*častot nie je známa*).

Ďalšie vedľajšie účinky môžu zahŕňať:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- nízky tlak krvi
- opuch, vrátane opuchu rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém)
- hnačka
- bolesť kĺbov (artralgia)
- vysoká hladina draslíka v krvi
- závraty
- ospalosť
- bolesť hlavy
- návaly horúčavy
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- únava
- búšenie srdca (vnímanie tlkotu vášho srdca)

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- kožné vyrážky (môže to byť aj prejav alergickej reakcie alebo angioedému – pozri nižšie „Zriedkavé“ vedľajšie účinky)
- ťažkosti s obličkami vrátane akútneho zlyhania obličiek (závažné zníženie tvorby moču)
- kašeľ
- svrbenie
- vyrážky (vrátane svrbiacich vyrážok a žihľavky)
- zvýšenie pečeňových enzýmov
- nespavosť
- zmeny nálady (vrátane úzkosti)
- depresia
- chvenie
- porucha vnímania chuti
- náhla, dočasná strata vedomia
- znížená citlivosť kože
- mravčenie alebo strata citlivosti
- porucha videnia (vrátane dvojitého videnia)
- zvonenie v ušiach
- dýchavičnosť
- výtok z nosa
- vracanie
- nepríjemné pocity v žalúdku po jedle
- zmeny vo vyprázdňovaní (vrátane hnačky a zápchy)
- suchosť v ústach
- vypadávanie vlasov
- purpurové škvrny na koži
- zmena farby kože
- nadmerné potenie
- vyrážky na celom tele
- bolesť svalov
- svalové kŕče
- bolesť chrbta
- poruchy močenia
- močenie v noci
- časté močenie
- impotencia
- zväčšenie prsníkov u mužov
- bolesť v hrudníku
- slabosť
- bolesť
- pocit chorľavosti
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- zníženie telesnej hmotnosti

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia)
- alergické reakcie (precitlivenosť) a angioedém (k prejavom môžu patriť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, vyrážky, svrbenie, žihľavka alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka, závraty)
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi
- červená koža (erytém)
- zmätenosť

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí):

- nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená stuhnutosť svalov a neschopnosť napnúť svaly
- znížená citlivosť alebo mravčenie s pocitom pálenia v prstoch na rukách a nohách
- srdcový infarkt
- nepravidelný tep srdca
- zápal krvných ciev
- silná bolesť v hornej časti brucha
- zápal žalúdočnej sliznice
- krvácanie, citlivosť alebo zväčšenie d'asien
- zápal pečene
- abnormálne testy funkcie pečene
- kožné reakcie so sčervenením a odlupovaním kože, pľuzgiermi na perách, očiach alebo v ústach
- suchosť kože, vyrážky, svrbiace vyrážky
- kožné vyrážky s tvorením šupín alebo odlupovaním kože
- vyrážky, červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, odlupovanie kože, horúčka
- opuch, najmä tváre a hrdla
- zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- závraty s pocitom točenia hlavy
- nízka hladina sodíka v krvi

Ak vám niektoré z uvedených účinkov spôsobujú vážne ťažkosti, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno budete musieť ukončiť užívanie Rasilamla.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rasilamlo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rasilamlo obsahuje

- Každá filmom obalená tableta Rasilamlo 150 mg/5 mg obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 5 mg amlodipínu (ako besilát). Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).
- Každá filmom obalená tableta Rasilamlo 150 mg/10 mg obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 10 mg amlodipínu (ako besilát). Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec a žltý oxid železitý (E172).
- Každá filmom obalená tableta Rasilamlo 300 mg/5 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 5 mg amlodipínu (ako besilát). Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec a žltý oxid železitý (E172).
- Každá filmom obalená tableta Rasilamlo 300 mg/10 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 10 mg amlodipínu (ako besilát). Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, hypromelóza, makrogol, mastenec a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rasilamlo a obsah balenia

Filmom obalené tablety Rasilamlo 150 mg/5 mg sú svetložlté vypuklé oválne filmom obalené tablety s vyrazeným označením „T2” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

Filmom obalené tablety Rasilamlo 150 mg/10 mg sú žlté vypuklé oválne filmom obalené tablety s vyrazeným označením „T7” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

Filmom obalené tablety Rasilamlo 300 mg/5 mg sú tmavožlté vypuklé oválne filmom obalené tablety s vyrazeným označením „T11” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

Filmom obalené tablety Rasilamlo 300 mg/10 mg sú hnedožlté vypuklé oválne filmom obalené tablety s vyrazeným označením „T12” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

Rasilamlo je dostupné v baleniach obsahujúcich 14, 28, 56 alebo 98 tabliet (v kalendárových blistroch), 30 alebo 90 tabliet (v obyčajných blistroch) a 56x1 tabletu (v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami).

Dostupné je tiež v spoločných baleniach po 98 tabliet (2 balenia po 49) a 280 tabliet (20 balení po 14) v kalendárových blistroch a po 98x1 tablete (2 balenia po 49x1) v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Nie všetky veľkosti balenia alebo liekové sily musia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ODPORÚČAJÚCE ZMENU PODMIENOK
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre posúdenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti lieku (PSUR) pre aliskiren, aliskiren/amlodipín a aliskiren/hydrochlorotiazid, dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Počas hlásenia vzbudili pozornosť viaceré závažné a nezávažné nežiaduce reakcie na liek (ADR) týkajúce sa „hyponatriémie“ zo zdrojov poskytujúcich údaje po uvedení liekov na trh, čo viedlo držiteľa rozhodnutia o registrácii (MAH) k podaniu kumulatívnej správy. Kumulatívna správa uviedla 187 prípadov, z ktorých 57 bolo dostatočne zdokumentovaných, pričom v 8 z týchto prípadov sa nedal vylúčiť príčinný vzťah. V 3 ďalších prípadoch, kde sa ťažká hyponatriémia spájala s neurologickými príznakmi, napr. edémom mozgu alebo silnou zmätenosťou a edémom mozgu, sa príčinná súvislosť tiež nedala vylúčiť.

MAH predložil analýzu 1 407 prípadov „dyspnoe“, z ktorých 13 vykazovalo pozitívitu pri vysadení lieku a 3 prípady pozitívitu pri opätovnom podaní lieku. PRAC považoval prípady vysadenia a opätovného podania za dôležitú informáciu o príčinnom vzťahu, ktorá ďalej potvrdzuje signál týkajúci sa bezpečnosti.

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa aliskirenu, aliskirenu/amlodipínu a aliskirenu/hydrochlorotiazidu sa preto PRAC rozhodol, že zmeny v informáciách o lieku sú odôvodnené. CHMP súhlasí s vedeckými závermi, ku ktorým dospel PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre aliskiren, aliskiren/amlodipín a aliskiren/hydrochlorotiazid je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich liečivá aliskiren, aliskiren/amlodipín a aliskiren/hydrochlorotiazid je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutí o registrácii.