

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 5 mg amlodipin (som besylat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusbult, konvex, oval tablett med fasad kant, präglad med "T2" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasilamlo är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med enbart aliskiren eller amlodipin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av Rasilamlo är en tablett dagligen.

Den antihypertensiva effekten inträder inom 1 vecka och ligger nära maximum efter ungefär 4 veckor. Om blodtrycket fortfarande inte är under kontroll efter 4 till 6 veckors behandling kan dosen titreras upp till maximalt 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosen bör anpassas individuellt och justeras efter hur patienten svarar på behandlingen.

Rasilamlo kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel med undantag för användning i kombination med angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.1).

Dosering till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med aliskiren eller amlodipin som monoterapi

Rasilamlo 150 mg/5 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med enbart aliskiren 150 mg eller amlodipin 5 mg.

Om biverkningar relaterade till någon av de enskilda komponenterna skulle uppstå vilka kräver dossänkning, kan patienten övergå till Rasilamlo innehållande en lägre dos av denna komponent för att uppnå samma blodtryckssänkande effekt.

Individuell dositering för var och en av de båda komponenterna kan rekommenderas före övergång till den fasta kombinationen. När det är kliniskt lämpligt och i linje med ovan beskrivna dosering kan en direkt övergång från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.4 och 5.2). Rasilamlo rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

Någon dosregim med amlodipin för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Farmakokinetiken för amlodipin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, därför ska försiktighet iakttas då Rasilamlo ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre personer (över 65 år)

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av Rasilamlo hos äldre, särskilt till patienter 75 år eller äldre. Särskild försiktighet ska därför iakttas med dessa patienter. Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos äldre patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Rasilamlo för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Rasilamlo är kontraindicerat hos barn från födseln upp till 2 år och bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år på grund av säkerhetsrisker till följd av överexponering av aliskiren (se avsnitt 4.3, 4.4, 5.2 och 5.3).

Administreringssätt

För oral användning. Tabletterna bör sväljas hela med vatten. Rasilamlo ska tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Samtidigt intag av fruktjuice och/eller drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örter) ska undvikas (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra dihydropyridinderivat.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.
- Hereditärt eller idiopatiskt angioödem.
- Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp), och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av Rasilamlo och en ACE-hämmare eller en ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Svår hypotension.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Obstruktion av utflöde från vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.
- Barn från födseln upp till 2 år (se avsnitt 4.2 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om kraftig och ihållande diarré uppstår, bör behandlingen med Rasilamlo avbrytas (se avsnitt 4.8).

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotoni, synkope, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats hos mottagliga individer, särskilt vid kombination av läkemedel som påverkar detta system (se avsnitt 5.1). Dubbel blockad av RAAS genom att kombinera aliskiren med en ACE-hämmare eller en ARB rekommenderas därför inte. Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

Hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, däribland amlodipin, bör användas med försiktighet till patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Det finns inga uppgifter om kardiovaskulär mortalitet och morbiditet för aliskiren hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 5.1).

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt som behandlats med furosemid eller torasemid (se avsnitt 4.5).

Risk för symtomatisk hypotension

Symtomatisk hypotension kan inträffa efter start av behandling med Rasilamlo i följande fall:

- Patienter med markant dehydrering eller patienter med natriumförluster (t.ex. dem som får höga doser av diuretika) eller
- Samtidig användning av aliskiren och andra läkemedel som verkar på RAAS.

Dehydrering eller natriumförlust ska åtgärdas före administrering av Rasilamlo eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning. I kontrollerade korttidsstudier av patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasilamlo var incidensen av hypotoni låg (0,2 %).

Nedsatt njurfunktion

Kliniska studier av aliskiren har inte utförts på hypertoniker med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatininvärde $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinnor och $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos män och/eller uppskattad GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), patienter som tidigare genomgått dialysbehandling eller visat tecken på njursyndrom eller renovaskulär hypertoni. Rasilamlo rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, bör man vara försiktig när Rasilamlo ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Ökningar av kaliumnivån i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökningar kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Försiktighet ska iaktas då Rasilamlo ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som vid andra kärilvidgande medel ska särskild försiktighet iaktas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Rasilamlo på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Anafylaktiska reaktioner och angioödem

Anafylaktiska reaktioner har observerats under behandling med aliskiren efter marknadsföringsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion, har angioödem och angioödem-liknande reaktioner observerats när aliskiren administrerades tillsammans med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.8).

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med anlag för överkänslighet.

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iaktas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om anafylaktiska reaktioner eller angioödem inträffar, ska behandling med Rasilamlo upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Patienterna bör informeras om att rapportera till läkare alla tecken som kan tyda på en allergisk reaktion, speciellt svårigheter i att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar eller tunga. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Pediatrik population

Aliskiren är ett substrat för *P-glykoprotein* (P-gp) och det finns en risk för överexponering av aliskiren hos barn med outvecklat P-gp läkemedelstransportsystem. Den ålder vid vilken transportsystemet är färdigutvecklat kan inte fastställas (se avsnitt 5.2 och 5.3). Därför är Rasilamlo kontraindicerat hos barn från födseln upp till 2 år och bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år.

Begränsad säkerhetsdata finns tillgänglig från en farmakokinetikstudie vid behandling med aliskiren hos 39 hypertensiva barn från 6 år upp till 18 år (se avsnitt 4.8 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner för Rasilamlo

Inga studier av interaktioner med andra läkemedel har utförts på Rasilamlo. I detta avsnitt beskrivs därför de enskilda aktiva substansernas kända interaktioner med andra läkemedel.

Samtidig administrering av aliskiren och amlodipin medförde inga betydelsefulla skillnader i farmakokinetisk exponering (AUC) vid steady state och maximal koncentration (C_{max}) för någondera komponenten hos friska frivilliga försökspersoner.

Information om interaktioner för aliskiren

Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)

- *Kraftiga hämmare av P-gp*

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Inte rekommenderat (se avsnitt 4.2)

- *Fruktjuice och drycker som innehåller växtextrakt*

Intag av fruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidigt intag av grapefruktjuice med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Samtidigt intag av apelsin- eller äppeljuice med aliskiren 150 mg resulterade i en 62 % respektive 63 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med innehållsämnen i fruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför ska fruktjuice inte tas tillsammans med Rasilamlo, på grund av risken för terapivikt. Effekten på absorptionen av aliskiren hos drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer) har inte undersökts. Däremot är föreningar som potentiellt hämmar organiskt anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren vanligt förekommande i frukt, grönsaker och många andra vegetabiliska produkter. Därför bör drycker som innehåller växtextrakt, inklusive örtteer, inte tas tillsammans med Rasilamlo.

Dubbel blockad av RAAS med aliskiren, ARB eller ACE-hämmare

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Vid samtidig användning krävs försiktighet

- *Interaktioner med P-gp*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren (se avsnitt 5.2). Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade aliskirens biotillgänglighet med omkring 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnadstillsammansättningen i plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

- *Måttliga hämmare av P-gp*

Samtidig behandling med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum*

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning av kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttagas.

- *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)*

Liksom andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling med aliskiren och NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av aliskiren med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

- *Furosemid och torasemid*

Oral administrering av aliskiren samtidigt med furosemid hade ingen effekt på aliskirens farmakokinetik men minskade exponeringen för furosemid med 20-30 % (aliskirens effekt på intramuskulärt eller intravenöst administrerat furosemid har inte studerats). Efter upprepade doser furosemid (60 mg/dag) givet tillsammans med aliskiren (300 mg/dag) till patienter med hjärtsvikt minskade natriumutsöndringen i urinen och urinvolymen under de första 4 timmarna med 31 % respektive 24 % jämfört med enbart furosemidbehandling. Medelvikten hos patienter som behandlades med furosemid och samtidigt 300 mg aliskiren (84,6 kg) var högre än vikten hos patienter som behandlades enbart med furosemid (83,4 kg). När furosemid administrerades samtidigt med aliskiren 150 mg/dag noterades mindre förändringar i furosemids farmakokinetik och effekt.

Den kliniska data som finns tillgänglig tyder inte på att högre doser av torasemid användes efter samtidig administrering med aliskiren. Renal utsöndring av torasemid är känd för att medieras av organiska anjontransportörer (AOTs). Aliskiren elimineras till en liten del renalt och endast 0,6% av dosen aliskiren kan återfinnas i urinen efter oral administrering (se avsnitt 5.2). Eftersom aliskiren har visat sig vara ett substrat för den organiska, anjontransporterande polypeptiden 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare) kan aliskiren potentiellt sett minska exponeringen av toresemid i plasma genom att störa absorptionsprocessen.

Övervakning av furosemids eller torasemids effekter vid behandlingsstart och vid justering av furosemid-, torasemid- eller aliskirenterapin rekommenderas därför hos patienter som behandlas med både aliskiren och oralt furosemid eller torasemid för att undvika förändringar i extracellulär vätskevolym och eventuellt situationer med övermängd av vätska (se avsnitt 4.4).

- *Warfarin*

Aliskirens effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

- *Födointag*

Måltider (med ett lågt eller högt fettinnehåll) har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt (se avsnitt 4.2). Tillgängliga kliniska data tyder inte på en additiv effekt av olika typer av livsmedel och/eller drycker. Däremot har inte risken för minskad biotillgänglighet av aliskiren på grund av additiv effekt studerats och kan därför inte uteslutas. Samtidigt intag av aliskiren med fruktjuice eller drycker som innehåller växtextrakt, inklusive örtteer, ska undvikas.

Inga interaktioner

- Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner identifierats.

- Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) ledde till förändrade C_{max}- eller AUC-värden för aliskiren om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och C_{max}-värdena för aliskiren vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.

- Aliskiren kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.

- *CYP450-interaktioner*

Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A. Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymerna. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmare P-gp (se andra P-gp referenser i avsnitt 4.5).

- *Substrat för eller svaga hämmare av P-gp*

Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %. Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för aliskiren biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för aliskiren.

- *Hämmare av organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare)*

Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med fruktjuice).

Information om interaktioner för amlodipin

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

- CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningarna i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

- CYP3A4-inducerare

Inga data finns tillgängliga om angående effekten av CYP3A4-inducerare på amlodipin. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*) kan ge lägre plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-inducerare.

- Grapefruktjuice

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

- Dantrolen (infusion)

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

- De blodtryckssänkande effekterna av amlodipin ökar den blodtryckssänkande effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel.

- Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

Inga interaktioner

- I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin de farmakokinetiska egenskaperna för atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Läkare som förskriver Rasilamlo ska informera fertila kvinnor om de potentiella riskerna vid graviditet. Övergång till lämplig alternativ hypertoni-behandling bör göras innan en planerad graviditet eftersom Rasilamlo inte ska användas av kvinnor som planerar att bli gravida.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råttan eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAAS har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på RAAS, ska aliskiren inte användas under första trimestern av graviditeten och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Säkerheten av amlodipin under graviditet har inte fastställts. Reproduktionsstudier på råttor har inte visat någon toxicitet med undantag för försenad förlossningsdag och utdragen förlossning vid doser 50 gånger större än den maximala rekommenderade dosen för människa (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast när det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig medför större risk för mamman och fostret.

Rasilamlo ska inte användas under den första graviditetstrimestern. Rasilamlo är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Om graviditet konstateras under behandlingen ska Rasilamlo sättas ut så snart som möjligt.

Amning

Det är okänt om aliskiren och/eller amlodipin utsöndras i bröstmjölk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Eftersom information om utsöndring av aliskiren och amlodipin i mjölken hos människa och djur är otillräcklig eller begränsad kan en risk för nyfödda/spädbarn inte uteslutas. Kvinnor som ammar rekommenderas därför inte använda Rasilamlo.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Rasilamlo efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på fertilitet vid användning av Rasilamlo.

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Fertiliteten hos råttor var opåverkad vid aliskirendoser på upp till 250 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste hänsyn tas till att yrsel eller dåsig het emellanåt kan uppträda när man tar Rasilamlo.

Amlodipin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin lider av yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för Rasilamlo, som presenteras nedan, baseras på kliniska studier som utförts på Rasilamlo samt den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna aliskiren och amlodipin. Säkerhetsinformationen för Rasilamlo till patienter 75 år och äldre är begränsad.

De vanligaste biverkningarna för Rasilamlo är hypotoni och perifera ödem. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Rasilamlo (aliskiren och amlodipin) och som är inkluderade i sammanfattningen av biverkningar i tabellform kan uppträda med Rasilamlo.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform:

Biverkningarna redovisas efter frekvens med de vanligaste först. Följande indelning tillämpas: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. De biverkningar som observerats med Rasilamlo eller med monoterapi med en eller båda substanserna är inkluderade i tabellen nedan. För biverkningar som observerats för mer än en substans i en fast doskombination är den högsta frekvensen angiven i tabellen nedan.

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Leukopeni ^{am} , trombocytopeni ^{am}
Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion ^a , överkänslighetsreaktioner ^a
Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner ^{am}
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta	Hyperglykemi ^{am}
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Insomnia ^{am} , humörsvängningar (inklusive ångest) ^{am} , depression ^{am}
Sällsynta	Förvirring ^{am}
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Dåsighet ^{am} , huvudvärk (särskilt i början av behandlingen) ^{am}
Mindre vanliga	Tremor ^{am} , smakstörningar ^{am} , svimning ^{am} , hypoestesi ^{am} , parestesi ^{am}
Mycket sällsynta	Hypertoni ^{am} , perifer neuropati ^{am}
Ögon	
Mindre vanliga	Synrubbingar (inklusive dubbelseende) ^{am}
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus ^{am}
Ingen känd frekvens	Vertigo ^a
Hjärtat	
Vanliga	Yrsel ^{a,am} , hjärtklappning ^{a,am} , perifert ödem ^{c,a,am*}
Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt ^{am} , arytm (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer) ^{am}
Blodkärl	
Vanliga	Rodnad ^{am} , hypotoni ^{c,a,am}
Mycket sällsynta	Vaskulit ^{am}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné ^{a,am} , rinit ^{am} , hosta ^{a,am}
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré ^a , magsmärtor ^{am} , illamående ^{a,am}
Mindre vanliga	Kräkningar ^{a,am} , dyspepsi ^{am} , förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning) ^{am} , muntorrhet ^{am}
Mycket sällsynta	Pankreatit ^{am} , gastrit ^{am} , gingival hyperplasi ^{am}
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit ^{a,am} , gulsot ^{a,am} , förhöjda leverenzym (för det mesta förenat med kolestas) ^{am}
Ingen känd frekvens	Leverpåverkan ^{a,**} , leversvikt ^{a,***}

Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive Steven-Johnsons syndrom ^a , toxisk epidermal nekrolys (TEN) ^a , orala slemhinnereaktioner ^a , utslag ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikaria ^{a,am} , håravfall ^{am} , purpura ^{am} , pigmentförluster ^{am} , svettning ^{am} , exantem ^{am}
Sällsynta	Angioödem ^a , erytem ^a
Mycket sällsynta	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativ dermatit ^{am} , Stevens-Johnson syndrom ^{am} , Quinckes ödem ^{am} , ljuskänslighet ^{am}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Artralgi ^{a,am} , ankelsvullnad ^{am}
Mindre vanliga	Myalgi ^{am} , muskelkramp ^{am} , ryggvärk ^{am}
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Akut njursvikt ^a , nedsatt njurfunktion ^a , urineringsbesvär ^{am} , nokturi ^{am} , ökad urineringsfrekvens ^{am}
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Impotens ^{am} , gynekomasti ^{am}
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet ^{am}
Mindre vanliga	Bröstmärta ^{am} , svaghet ^{am} , smärta ^{am} , sjukdomskänsla ^{am}
Undersökningar	
Vanliga	Hyperkalemi ^a
Mindre vanliga	Förhöjt leverenzym ^a , viktökning ^{am} , viktminskning ^{am}
Sällsynta	Sänkt hemoglobin ^a , sänkt hematokrit ^a , förhöjt kreatinin ^a
Ingen känd frekvens:	Hyponatremi ^a

^c Biverkningar observerade med Rasilamlo.

^a Biverkningar observerade med monoterapi med aliskiren.

^{am} Biverkningar observerade med monoterapi med amlodipin.

* Perifert ödem är en känd och dosberoende biverkning av amlodipin och har även rapporterats för aliskiren efter försäljningsstarten. Den vanligaste biverkningen av Rasilamlo i kliniska prövningar var perifert ödem, som uppträdde mera sällan eller lika ofta som vid motsvarande amlodipindoser men oftare än med aliskiren.

**Enstaka fall av leverpåverkan med kliniska symtom och labprover som visar på en markant leverfunktionsnedsättning.

***Inklusive ett fall av ”fulminant leversvikt” rapporterad efter marknadsföring, för vilket ett orsakssamband med aliskiren inte kan uteslutas.

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Biverkningar som tidigare rapporterats för en av de ingående komponenterna kan uppträda med Rasilamlo, även om de inte observerats vid kliniska prövningar.

Aliskiren

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem har förekommit vid behandling med aliskiren.

I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller angioödemliknande symtom (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning. Av dessa patienter hade flera tidigare haft angioödem eller angioödemliknande symtom, i vissa fall i samband med administrering av andra läkemedel som man vet orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Efter marknadsföringsgodkännandet, har fall av angioödem och angioödem-liknande reaktioner rapporterats när aliskiren administrerats tillsammans med ACE-hämmare eller ARB.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.4).

Om några tecken som tyder på en överkänslighetsreaktion eller angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) inträffar, ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd

I kontrollerade kliniska prövningar med aliskiren var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laboratorieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade aliskiren inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fast triglycerider, faste glukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedelsprodukter som påverkar RAAS, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Pediatrisk population

Baserat på den begränsade mängden säkerhetsdata erhållen från en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva barn 6-17 år gamla förväntas frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar hos barn vara jämförbar med den man sett hos vuxna. Liksom för andra RAAS blockerare är huvudverket en vanlig biverkan hos barn behandlade med aliskiren.

Amlodipin

Exceptionella fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Erfarenhet från överdosering av Rasilamlo saknas. Det troligaste tecknet på överdosering av Rasilamlo torde vara hypotoni, beroende på aliskirens och amlodipins hypertensiva effekt.

När det gäller aliskiren, torde det vanligaste tecknet på överdosering vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

När det gäller amlodipin, tyder tillgängliga uppgifter på att grov överdosering kan leda till omfattande, svår perifer kärlvidgning och eventuellt reflex takyardi. Markant och förlängd, förmodligen systemisk hypotoni upp till och inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats med amlodipin.

Behandling

Om symtomatisk hypotoni skulle inträffa med Rasilamlo bör stödjande behandling insättas.

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inkluderat frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan vara till hjälp vid återställande av vaskulär kondition och blodtryck, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation för dess användning. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Magsköljning kan ge resultat i vissa fall. Hos friska frivilliga har användningen av kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptions hastigheten av amlodipin.

Eftersom amlodipin är kraftigt proteinbundet är dialys förmodligen inte till nytta.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (< 2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, reninhämmare, ATC-kod: C09XA53.

I Rasilamlo kombineras två antihypertensiva föreningar vars verkningsmekanismer kompletterar varandra för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren hör till klassen direkta reninhämmare medan amlodipin hör till klassen kalciumantagonister.

Rasilamlo

Användningen av en kombinerad behandling med aliskiren och amlodipin grundas på de två läkemedelsprodukternas verkan på olika men kompletterande system som styr blodtrycket. Kalciumkanalblockerare verkar genom att förhindra inflödet av kalcium till kärlväggarnas glatta muskelceller och förhindrar därmed muskelcellskontraktion och vasokonstriktion. Reninhämmare undertrycker reninets enzymatiska aktivitet och blockerar därmed bildandet av angiotensin II, den viktigaste effektormolekylen för renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS). Angiotensin II orsakar vasokonstriktion och återupptag av natrium och vatten. Amlodipin hämmar därmed direkt vasokonstriktion och minskar kärlmotståndet, medan aliskiren genom att kontrollera produktionen av angiotensin II också kan hämma vasokonstriktion men dessutom förändrar vatten/natrium-balansen i riktning mot de nivåer som krävs för ett normalt blodtryck. Den kombinerade verkan av aliskiren och amlodipin på dessa viktiga blodtrycksreglerande faktorer (vasokonstriktion och RAAS-medierade hypertensiva effekter) ger bättre blodtryckssänkande effekt än monoterapi.

Rasilamlo studerades i flera aktiva och placebokontrollerade prövningar som omfattade 5 570 hypertoniker med lätt till måttlig hypertoni (diastoliskt blodtryck mellan 90 mmHg och 109 mmHg).

Hos hypertoniker som inte kontrolleras av de ingående komponenterna var för sig, gav administrering av Rasilamlo en gång dagligen dosberoende, kliniskt betydelsefull sänkning av såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck.

När det ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av antingen aliskiren eller amlodipin, ger Rasilamlo större blodtryckssänkning efter en veckas behandling än de ingående komponenterna var för sig och en nära maximal effekt uppnås efter fyra veckors behandling.

I en studie av 820 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med aliskiren 300 mg gav kombinationen aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg en sänkning av genomsnittligt systoliskt/diastoliskt blodtryck med 18,0/13,1 mmHg, vilket var signifikant mer än aliskiren 300 mg som monoterapi. Doskombinationen 300 mg/5 mg gav också statistiskt signifikant större blodtryckssänkning än aliskiren 300 mg som monoterapi. I en subgrupp av 584 patienter, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin ytterligare systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 7,9/4,8 mmHg och 11,7/7,7 mmHg för styrkorna 300 mg/5 mg respektive 300 mg/10 mg jämfört med aliskiren 300 mg (undergruppen består av patienter utan avvikande värden, som definieras som skillnad i systoliskt blodtryck (SBP) \geq 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

I en studie av 847 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med amlodipin 10 mg gav kombinationen aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg och 300 mg/10 mg en sänkning av genomsnittligt systoliskt/diastoliskt blodtryck med 11,0/9,0 mmHg respektive 14,4/11,0 mmHg, vilket var statistiskt mer än amlodipin 10 mg som monoterapi. En subgrupp på 549 patienter, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin skapat systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 4,0/2,2 mmHg och 7,6/4,7 mmHg för styrkorna 150 mg/10 mg respektive 300 mg/10 mg jämfört med amlodipin 10 mg (undergruppen består av patienter utan avvikande värden, som definieras som skillnad i systoliskt blodtryck (SBP) \geq 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

I en annan studie av 545 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med 5 mg amlodipin, gav kombinationen aliskiren/amlodipin 150 mg/5 mg större blodtryckssänkning än för de patienter som stod kvar på amlodipin 5 mg.

I en 8-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, faktoriell studie med parallella grupper med 1 688 randomiserade patienter med mild till måttlig hypertoni, gav behandling med Rasilamlo i doser från 150 mg/5 mg till 300 mg/10 mg dosberoende, kliniskt betydelsefull genomsnittlig blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) på mellan 20,6/14,0 mmHg respektive 23,9/16,5 mmHg, jämfört med 15,4/10,2 mmHg för aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg för amlodipin 10 mg och 6,8/5,4 mmHg för placebo i en population av patienter med ett genomsnittligt utgångsvärde blodtryck 157,3/99,7 mmHg. Dessa var statistiskt signifikanta jämfört med placebo och aliskiren för alla doser. Dessa blodtryckssänkningar med kombinationen bibehölls under hela 24-timmars dosintervallet. I en subgrupp av 1 069 patienter, gav Rasilamlo en genomsnittlig blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) på mellan 20,6/13,6 mmHg och 24,2/17,3 mmHg (undergrupp av patienter utan avvikande värden, som definieras som systoliskt blodtryck (SBP) \geq 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

Säkerheten för Rasilamlo har utvärderats i studier på upp till ett års duration.

Rasilamlos effekt på mortalitet av alla orsaker samt kardiovaskulär mortalitet och på kardiovaskulär morbiditet och skador på målorganen är ännu okänd.

Rasilamlo har getts till över 2 800 patienter i avslutade kliniska prövningar, varav 372 patienter behandlades under ett år eller längre. Behandling med Rasilamlo i doser på upp till 300 mg/10 mg hade en total biverkningsincidens som var jämförbar med de ingående komponenterna administrerade som monoterapi. Biverkningsincidensen visade inget samband med kön, ålder, BMI eller etnisk tillhörighet. Inga nya biverkningar uppträdde specifikt vid behandling med Rasilamlo, som låg utanför de kända biverkningarna av de ingående komponenterna administrerade som monoterapi. I en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie av 1 688 patienter med lätt eller måttlig hypertoni, avbröts behandlingen på grund av en klinisk biverkning hos 1,7 % av patienterna som fick Rasilamlo och 1,5 % av patienterna som fick placebo.

Aliskiren

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant.

Genom hämning av enzymet renin, hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedelsprodukter som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva läkemedelsprodukter. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Aliskiren har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av aliskiren i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva läkemedelsprodukter, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte aliskiren 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 14,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där aliskiren har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Aliskiren inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva äldre (≥ 65 år) och gamla patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvens har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med aliskiren ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (< 1 %) vid kombinationsbehandling med andra hypertensiva läkemedelsprodukter. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, gav inte tillägg av aliskiren till en standardbehandling någon fördel jämfört med placebo, med avseende på ventrikulär remodelering, bedömd främst av slutlig, systolisk vänsterkammarmått.

Den kombinerade graden av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivning vid plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Emellertid hos patienter som får aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotension och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR < 60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. De finala studieresultaten indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,097 till förmån för placebo (95,4 % -igt konfidensintervall: 0,987, 1,218, 2-sidigt $p=0,0787$). Dessutom, observerades en ökad förekomst av biverkningar med aliskiren jämfört med placebo (38,2 % mot 30,3 %). Mer specifikt sågs en ökad förekomst av nedsatt njurfunktion (14,5 % mot 12,4 %), hyperkalemi (39,1 % mot 29,0 %), händelser relaterade till hypotension (19,9 % mot 16,3 %) och stroke (adjudikerat effektmått) (3,4 % mot 2,7 %). Den ökande förekomsten av stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Aliskiren 150 mg (ökat till 300 mg om tolererat) tillagt till standardbehandling utvärderades i en dubbelblind placebokontrollerad randomiserad studie på 1 639 patienter med nedsatt vänsterkammerfraktion som var inlagda på sjukhus för en episod av akut hjärtsvikt (NYHA klass III-IV) och som var hemodynamiskt stabila vid studiestart. Den primära effektvariabeln var kardiovaskulär död eller återinläggning på sjukhus pga hjärtsvikt inom 6 månader. Sekundära effektvariabler utvärderades inom 12 månader.

Studien visade inte någon nytta för aliskiren i tillägg till standardbehandling vid akut hjärtsvikt med en ökad risk för kardiovaskulära händelser hos patienter med diabetes mellitus. Studieresultat visade en icke-signifikant effekt för aliskiren med en riskkvot på 0,92 (95 %-igt konfidensintervall: 0,76-1,12, $p=0,41$, aliskiren jämfört med placebo). Skillnader i behandlingseffekt på totalmortalitet inom 12 månader rapporterades för aliskiren beroende på förekomst av diabetes mellitus. I subgruppen med patienter med diabetes mellitus var riskkvoten 1,64 till fördel för placebo (95 %-igt konfidensintervall: 1,15-2,33) medan riskkvoten i subgruppen med patienter med diabetes var 0,69 till fördel för aliskiren (95 %-igt konfidensintervall: 0,50-0,94); p -värde för interaktion = 0,0003. En ökad incidens av hyperkalemi (20,9 % jämfört med 17,5 %), nedsatt njurfunktion/njursvikt (16,6 % jämfört med 12,1 %) och hypotension (17,1 % jämfört med 12,6 %) observerades i aliskirengruppen jämfört med placebo och var högre hos patienter med diabetes.

Effekterna av aliskiren på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande okända.

Det finns för närvarande inga data tillgängliga på långtidseffekter av aliskiren hos patienter med hjärtsvikt.

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasilamlo hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen.

De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskelceller är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på dP/dt eller på vänsterkammarens slutdiastoliska tryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet till intakta djur och människor, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare till människa.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människa. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Användning hos patienter med hypertoni

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärlssjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammerhypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90-1,07), $p=0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett kombinerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25-1,52) $p<0,001$). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling jämfört med klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89-1,02), $p=0,20$.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rasilamlo, för alla grupper av den pediatrika populationen för essentiell hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fetthinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Vid steady-state minskar måltider med lågt fetthinnehåll C_{max} med 76 % och $AUC_{0-\tau}$ med 67 % bland hypertonipatienter. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång om dagen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Transportörer

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittlig plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en ~2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max} . Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad. De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Pediatrik population

I en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva pediatrika patienter i åldrarna 6 till 17 år som gavs dagliga doser aliskiren 2 mg/kg eller 6 mg/kg administrerade som granulat (3,125 mg/tablett), var de farmakokinetiska parametrarna likvärdiga de som sågs hos vuxna. Resultatet av denna studie tyder inte på att ålder, kroppsvikt eller kön har någon signifikant effekt på systemisk exponering av aliskiren (se avsnitt 4.2).

Resultat från en in vitro MDR1 studie på human vävnad visade på ett ålders- och vävnadsberoende mönster vid utvecklingen av MDR1 (P-gp) transportören. En stor interindividuell variabilitet i nivån av mRNA-uttryck observerades (upp till 600 gånger). Uttrycket av MDR1 mRNA i levern var statistiskt signifikant lägre i prover från foster, nyfödda barn och spädbarn upp till 23 månader.

Den ålder vid vilken transportörsystemet är färdigutvecklat kan inte fastställas. Det finns en risk för överexponering av aliskiren hos barn med outvecklat MDR1 (P-gp)-system (se "Transportörer" ovan och avsnitt 4.2, 4.4 och 5.3).

Amlodipin

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande amlodipin binds till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till inaktiva metaboliter. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av metaboliterna utsöndras i urin.

Amlodipins eliminering från plasma är bifasisk, med en terminal halveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar.

Linjäritet

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska dosintervallet mellan 5 mg och 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Efter oral administrering av Rasilamlo är mediantiden till maximal plasmakoncentration 3 timmar för aliskiren och 8 timmar för amlodipin. Hastighet och omfattning av absorptionen av Rasilamlo är i fastande likvärdig den för aliskiren och amlodipin när dessa ges som enskild monoterapi. En bioekvivalensstudie under förhållanden som motsvarar en lätt måltid har inte gjorts för Rasilamlo.

Resultaten från en studie över födans påverkan där man använde en normal måltid med hög fetthalt tillsammans med kombinationstabletten 300 mg/10 mg, visade att födointag minskade hastigheten och omfattningen av upptaget av aliskiren i kombinationstabletten i samma grad som då aliskiren gavs som monoterapi. Liksom för monoterapi hade föda ingen påverkan på amlodipins farmakokinetik i den fasta kombinationstabletten.

Egenskaper hos patienterna

Aliskiren

Aliskiren är effektivt vid behandling en gång om dagen av vuxna hypertoniker, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

AUC är 50 % högre hos äldre patienter (> 65 år) än hos yngre försökspersoner. Kön, vikt och etniskt ursprung har ingen klinisk relevant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren.

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 gånger och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av aliskiren krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Aliskiren rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion.

Amlodipin

Tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos äldre och yngre patienter. Clearance av amlodipin tenderar att sänkas, vilket leder till ökning av AUC och halveringstid hos äldre patienter. Ökning av AUC och halveringstid hos patienter med hjärtsvikt var som väntat för dessa patienters åldersgrupp i denna studie (se avsnitt 4.4).

En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 barn med hypertoni i åldrarna 1 till 17 år (med 34 patienter i åldern 6 till 12 år och 28 patienter i åldern 13 till 17 år) som fick en amlodipindos på mellan 1,25 och 20 mg antingen en eller två gånger dagligen. Hos barn från 6 till 12 år och hos ungdomar mellan 13-17 års ålder var den typiska orala clearancen (CL/F) 22,5 respektive 27,4 l/hr hos män och 16,4 respektive 21,3 l/hr hos kvinnor. En stor variation observerades i exponeringen mellan individer. Uppgifter som har rapporterats hos barn under 6 års ålder är begränsade.

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion.

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leverinsufficiens har minskad clearance av amlodipin med åtföljande ökning av AUC med cirka 40-60 %. Försiktighet ska därför iaktas för patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aliskiren

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råttor och i en 6-månaders studie på transgena möss. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cektalt adenokarcinom har noterats hos råttor vid en dos på 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människa vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råttor.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råttor.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag till råttor eller 100 mg/kg/dag till kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkad hos råttor vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna till råttor och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

Juvenila djurstudier

En toxicitetsstudie med upprepad dosering utfördes på juvenila råttor 8 dagar efter födseln under 4 veckor med en dosering av aliskiren på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Hög akut mortalitet (inom några timmar) och svår morbiditet observerades vid 100 och 300 mg/kg/dag (2,3 och 6,8 gånger den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) på basis av mg/m² vid antagande en vuxen patient på 60 kg) utan fastställd dödsorsak och som inträffade utan tecken eller prodromalsymtom. Kvoten mellan dödlig dos 100 mg/kg/dag och nivån utan observerade biverkningar (NOAEL) vid 30 mg/kg/dag var oväntat låg.

En annan toxicitetsstudie med upprepad dosering utfördes på juvenila råttor 14 dagar efter födseln under 8 veckor med dosering av aliskiren 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Fördröjd mortalitet observerades vid 300 mg/kg/dag (8,5 gånger MRHD på basis av mg/m² vid antagande en vuxen patient på 60 kg) utan fastställd dödsorsak.

Hos de överlevande juvenila råttorna observerades inga effekter på beteende eller reproduktiv förmåga.

Exponering av aliskiren i plasma (AUC) hos råttor som var 8 dagar gamla var nästan 4 gånger högre än hos råttor som var 14 dagar gamla vid 100 mg/kg/dag. Exponering av aliskiren i plasma hos råttor som var 14 dagar gamla var mellan 85 och 387 gånger högre än hos råttor som var 64 dagar gamla.

En singeldosstudie utfördes hos juvenila råttor 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dagar efter födseln. Ingen mortalitet eller signifikant toxicitet observerades. Exponeringen i plasma var ungefär 100 gånger högre hos råttor som var 14 dagar gamla och 3 gånger högre hos råttor som var 21 dagar gamla jämfört med vuxna råttor.

En mekanistisk studie utfördes för att undersöka sambandet mellan ålder, exponering av aliskiren och utveckling av MDR1 och OATP2 uttryck hos råttor. Resultatet visade att förändringar i utveckling vid exponering av aliskiren korrelerade med utvecklingen av transportörer i tunntarm, lever, njurar och hjärna under ontogenesen.

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos råttor i åldrarna 8 till 28 dagar efter intravenös administrering av aliskiren 3 mg/kg. Ökningen av clearance för aliskiren var åldersberoende. Clearance hos råttor som var 8 eller 14 dagar gamla var samma, men vid dessa åldrar var clearance endast cirka 23 % av clearance hos råttor som var 21 dagar gamla och 16 % av clearance hos råttor som var 28 dagar gamla.

Dessa studier visar att en överdriven exponering (>400 gånger högre hos 8 dagar gamla råttor jämfört med vuxna råttor) och hög akut toxicitet hos juvenila råttor orsakas av outvecklat MDR1, vilket tyder på att hos pediatrika patienter med outvecklat MDR1 finns en risk för överexponering av aliskiren (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Amlodipin

Säkerhetsdata för amlodipin är väl etablerade såväl kliniskt som icke-kliniskt.

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermater och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

Rasilamlo

I prekliniska säkerhetsstudier på råttor visades att kombinationen av aliskiren och amlodipin tolereras väl. Resultaten från orala toxicitetsstudier under 2 och 13 veckor hos råttor överensstämde med resultaten för aliskiren och amlodipin när båda de aktiva substanserna ges var för sig. Man fann ingen ny toxicitet eller förvärrade toxiska verkningar som sätts i samband med de båda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Krosprovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk

Järnoxid, gul (E172)

Järnoxid, röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister i PVC/PCTFE – Alu:

18 månader

Blister i PA/Alu/PVC – Alu:

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderblister i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:

Styckeförpackning om 14, 28, 56 eller 98 tabletter

Multiförpackning om 280 tabletter (20 förpackningar x 14)

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:

Styckeförpackning om 30 eller 90 tabletter

Endosförpackning (perforerad endosblister) innehållande 56x1 tabletter

Multiförpackningar med perforerade endosblister innehållande 98x1 tabletter (2 förpackningar innehållande 49x1 tabletter)

Kalenderblister i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:

Styckeförpackning innehållande 14, 28 eller 56 tabletter

Multiförpackningar innehållande 98 tabletter (2 förpackningar x 49) och 280 tabletter (20 förpackningar x 14)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller styrkor att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/001-014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 april 2011

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 10 mg amlodipin (som besylat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gul, konvex, oval tablett med fasad kant, präglad med "T7" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasilamlo är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med enbart aliskiren eller amlodipin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av Rasilamlo är en tablett dagligen.

Den antihypertensiva effekten inträder inom 1 vecka och ligger nära maximum efter ungefär 4 veckor. Om blodtrycket fortfarande inte är under kontroll efter 4 till 6 veckors behandling kan dosen titreras upp till maximalt 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosen bör anpassas individuellt och justeras efter hur patienten svarar på behandlingen.

Rasilamlo kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel med undantag för användning i kombination med angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.1).

Dosering till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med aliskiren eller amlodipin som monoterapi

Rasilamlo 150 mg/10 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med enbart amlodipin 10 mg eller med Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Om biverkningar relaterade till någon av de enskilda komponenterna skulle uppstå vilka kräver dossänkning, kan patienten övergå till Rasilamlo innehållande en lägre dos av denna komponent för att uppnå samma blodtryckssänkande effekt.

Individuell dositering för var och en av de båda komponenterna kan rekommenderas före övergång till den fasta kombinationen. När det är kliniskt lämpligt och i linje med ovan beskrivna dosering kan en direkt övergång från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.4 och 5.2). Rasilamlo rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

Någon dosregim med amlodipin för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Farmakokinetiken för amlodipin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, därför ska försiktighet iakttas då Rasilamlo ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre personer (över 65 år)

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av Rasilamlo hos äldre, särskilt till patienter 75 år eller äldre. Särskild försiktighet ska därför iakttas med dessa patienter. Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos äldre patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Rasilamlo för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Rasilamlo är kontraindicerat hos barn från födseln upp till 2 år och bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år på grund av säkerhetsrisker till följd av överexponering av aliskiren (se avsnitt 4.3, 4.4, 5.2 och 5.3).

Administreringssätt

För oral användning. Tabletterna bör sväljas hela med vatten. Rasilamlo ska tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Samtidigt intag av fruktjuice och/eller drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer) ska undvikas (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra dihydropyridinderivat.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.
- Hereditärt eller idiopatiskt angioödem.
- Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itrakonazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp), och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av Rasilamlo och en ACE-hämmare eller en ARB är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Svår hypotension.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Obstruktion av utflöde från vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.
- Barn från födseln upp till 2 år (se avsnitt 4.2 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om kraftig och ihållande diarré uppstår, bör behandlingen med Rasilamlo avbrytas (se avsnitt 4.8).

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotoni, synkope, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats hos mottagliga individer, särskilt vid kombination av läkemedel som påverkar detta system (se avsnitt 5.1). Dubbel blockad av RAAS genom att kombinera aliskiren med en ACE-hämmare eller en ARB rekommenderas därför inte. Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

Hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, däribland amlodipin, bör användas med försiktighet till patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Det finns inga uppgifter om kardiovaskulär mortalitet och morbiditet för aliskiren hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 5.1).

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt som behandlats med furosemid eller torasemid (se avsnitt 4.5).

Risk för symtomatisk hypotension

Symtomatisk hypotension kan inträffa efter start av behandling med Rasilamlo i följande fall:

- Patienter med markant dehydrering eller patienter med natriumförluster (t.ex. dem som får höga doser av diuretika) eller
- Samtidig användning av aliskiren och andra läkemedel som verkar på RAAS.

Dehydrering eller natriumförlust ska åtgärdas före administrering av Rasilamlo eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning. I kontrollerade korttidsstudier av patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasilamlo var incidensen av hypotoni låg (0,2 %).

Nedsatt njurfunktion

Kliniska studier av aliskiren har inte utförts på hypertoniker med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatininvärde $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinnor och $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos män och/eller uppskattad GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), patienter som tidigare genomgått dialysbehandling eller visat tecken på njursyndrom eller renovaskulär hypertoni. Rasilamlo rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, bör man vara försiktig när Rasilamlo ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Ökningar av kaliumnivån i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökningar kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Försiktighet ska iakttas då Rasilamlo ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som vid andra kärilvidgande medel ska särskild försiktighet iakttas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Rasilamlo på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iakttas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Anafylaktiska reaktioner och angioödem

Anafylaktiska reaktioner har observerats under behandling med aliskiren efter marknadsföringsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion, har angioödem och angioödem-liknande reaktioner observerats när aliskiren administrerades tillsammans med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.8).

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med anlag för överkänslighet.

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om anafylaktiska reaktioner eller angioödem inträffar, ska behandling med Rasilamlo upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Patienterna bör informeras om att rapportera till läkare alla tecken som kan tyda på en allergisk reaktion, speciellt svårigheter i att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar eller tunga. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Pediatrik population

Aliskiren är ett substrat för *P-glykoprotein* (P-gp) och det finns en risk för överexponering av aliskiren hos barn med outvecklat P-gp läkemedelstransportsystem. Den ålder vid vilken transportsystemet är färdigutvecklat kan inte fastställas (se avsnitt 5.2 och 5.3). Därför är Rasilamlo kontraindicerat hos barn från födseln upp till 2 år och bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år.

Begränsad säkerhetsdata finns tillgänglig från en farmakokinetikstudie vid behandling med aliskiren hos 39 hypertensiva barn från 6 år upp till 18 år (se avsnitt 4.8 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner för Rasilamlo

Inga studier av interaktioner med andra läkemedel har utförts på Rasilamlo. I detta avsnitt beskrivs därför de enskilda aktiva substansernas kända interaktioner med andra läkemedel.

Samtidig administrering av aliskiren och amlodipin medförde inga betydelsefulla skillnader i farmakokinetisk exponering (AUC) vid steady state och maximal koncentration (C_{max}) för någondera komponenten hos friska frivilliga försökspersoner.

Information om interaktioner för aliskiren

Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)

- *Kraftiga hämmare av P-gp*

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Inte rekommenderat (se avsnitt 4.2)

- *Fruktjuice och drycker som innehåller växtextrakt*

Intag av fruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidigt intag av grapefruktjuice med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Samtidigt intag av apelsin- eller äppeljuice med aliskiren 150 mg resulterade i en 62 % respektive 63 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med innehållsämnen i fruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför ska fruktjuice inte tas tillsammans med Rasilamlo, på grund av risken för terapivikt. Effekten på absorptionen av aliskiren hos drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer) har inte undersökts. Däremot är föreningar som potentiellt hämmar organiskt anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren vanligt förekommande i frukt, grönsaker och många andra vegetabiliska produkter. Därför bör drycker som innehåller växtextrakt, inklusive örtteer, inte tas tillsammans med Rasilamlo.

Dubbel blockad av RAAS med aliskiren, ARB eller ACE-hämmare

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Vid samtidig användning krävs försiktighet

- *Interaktioner med P-gp*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren (se avsnitt 5.2). Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade aliskirens biotillgänglighet med omkring 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnadstillsammansättningen i plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

- *Måttliga hämmare av P-gp*

Samtidig behandling med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum*

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillsattningsmedel som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning av kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttagas.

- *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)*

Liksom andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling med aliskiren och NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av aliskiren med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

- *Furosemid och torasemid*

Oral administrering av aliskiren samtidigt med furosemid hade ingen effekt på aliskirens farmakokinetik men minskade exponeringen för furosemid med 20-30 % (aliskirens effekt på intramuskulärt eller intravenöst administrerat furosemid har inte studerats). Efter upprepade doser furosemid (60 mg/dag) givet tillsammans med aliskiren (300 mg/dag) till patienter med hjärtsvikt minskade natriumutsöndringen i urinen och urinvolymen under de första 4 timmarna med 31 % respektive 24 % jämfört med enbart furosemidbehandling. Medelvikten hos patienter som behandlades med furosemid och samtidigt 300 mg aliskiren (84,6 kg) var högre än vikten hos patienter som behandlades enbart med furosemid (83,4 kg). När furosemid administrerades samtidigt med aliskiren 150 mg/dag noterades mindre förändringar i furosemids farmakokinetik och effekt.

Den kliniska data som finns tillgänglig tyder inte på att högre doser av torasemid användes efter samtidig administrering med aliskiren. Renal utsöndring av torasemid är känd för att medieras av organiska anjontransportörer (AOTs). Aliskiren elimineras till en liten del renalt och endast 0,6% av dosen aliskiren kan återfinnas i urinen efter oral administrering (se avsnitt 5.2). Eftersom aliskiren har visat sig vara ett substrat för den organiska, anjontransporterande polypeptiden 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare) kan aliskiren potentiellt sett minska exponeringen av toresemid i plasma genom att störa absorptionsprocessen.

Övervakning av furosemids eller torasemids effekter vid behandlingsstart och vid justering av furosemid-, torasemid- eller aliskirenterapin rekommenderas därför hos patienter som behandlas med både aliskiren och oralt furosemid eller torasemid för att undvika förändringar i extracellulär vätskevolym och eventuellt situationer med övermängd av vätska (se avsnitt 4.4).

- *Warfarin*

Aliskirens effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

- *Födointag*

Måltider (med ett lågt eller högt fettnnehåll) har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt (se avsnitt 4.2). Tillgängliga kliniska data tyder inte på en additiv effekt av olika typer av livsmedel och/eller drycker. Däremot har inte risken för minskad biotillgänglighet av aliskiren på grund av additiv effekt studerats och kan därför inte uteslutas. Samtidigt intag av aliskiren med fruktjuice eller drycker som innehåller växtextrakt, inklusive örtteer, ska undvikas.

Inga interaktioner

- Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner identifierats.

- Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) ledde till förändrade C_{max}- eller AUC-värden för aliskiren om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och C_{max}-värdena för aliskiren vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.

- Aliskiren kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.

- *CYP450-interaktioner*

Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A. Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymerna. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmare P-gp (se andra P-gp referenser i avsnitt 4.5).

- *Substrat för eller svaga hämmare av P-gp*

Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %. Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för aliskiren biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för aliskiren.

- *Hämmare av organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare)*

Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med fruktjuice).

Information om interaktioner för amlodipin

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

- CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningarna i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

- CYP3A4-inducerare

Inga data finns tillgängliga om angående effekten av CYP3A4-inducerare på amlodipin. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*) kan ge lägre plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-inducerare.

- Grapefruktjuice

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

- Dantrolen (infusion)

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

- De blodtryckssänkande effekterna av amlodipin ökar den blodtryckssänkande effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel.

- Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

Inga interaktioner

- I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin de farmakokinetiska egenskaperna för atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Läkare som förskriver Rasilamlo ska informera fertila kvinnor om de potentiella riskerna vid graviditet. Övergång till lämplig alternativ hypertoni-behandling bör göras innan en planerad graviditet eftersom Rasilamlo inte ska användas av kvinnor som planerar att bli gravida.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råtta eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAAS har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på RAAS, ska aliskiren inte användas under första trimestern av graviditeten och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Säkerheten av amlodipin under graviditet har inte fastställts. Reproduktionsstudier på råttor har inte visat någon toxicitet med undantag för försenad förlossningsdag och utdragen förlossning vid doser 50 gånger större än den maximala rekommenderade dosen för människa (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast när det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig medför större risk för mamman och fostret.

Rasilamlo ska inte användas under den första graviditetstrimestern. Rasilamlo är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Om graviditet konstateras under behandlingen ska Rasilamlo sättas ut så snart som möjligt.

Amning

Det är okänt om aliskiren och/eller amlodipin utsöndras i bröstmjölk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Eftersom information om utsöndring av aliskiren och amlodipin i mjölken hos människa och djur är otillräcklig eller begränsad kan en risk för nyfödda/spädbarn inte uteslutas. Kvinnor som ammar rekommenderas därför inte använda Rasilamlo.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Rasilamlo efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på fertilitet vid användning av Rasilamlo.

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Fertiliteten hos råttor var opåverkad vid aliskirendoser på upp till 250 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste hänsyn tas till att yrsel eller dåsig het emellanåt kan uppträda när man tar Rasilamlo.

Amlodipin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin lider av yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för Rasilamlo, som presenteras nedan, baseras på kliniska studier som utförts på Rasilamlo samt den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna aliskiren och amlodipin. Säkerhetsinformationen för Rasilamlo till patienter 75 år och äldre är begränsad.

De vanligaste biverkningarna för Rasilamlo är hypotoni och perifera ödem. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Rasilamlo (aliskiren och amlodipin) och som är inkluderade i sammanfattningen av biverkningar i tabellform kan uppträda med Rasilamlo.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform:

Biverkningarna redovisas efter frekvens med de vanligaste först. Följande indelning tillämpas: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. De biverkningar som observerats med Rasilamlo eller med monoterapi med en eller båda substanserna är inkluderade i tabellen nedan. För biverkningar som observerats för mer än en substans i en fast doskombination är den högsta frekvensen angiven i tabellen nedan.

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Leukopeni ^{am} , trombocytopeni ^{am}
Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion ^a , överkänslighetsreaktioner ^a
Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner ^{am}
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta	Hyperglykemi ^{am}
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Insomnia ^{am} , humörsvängningar (inklusive ångest) ^{am} , depression ^{am}
Sällsynta	Förvirring ^{am}
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Dåsighet ^{am} , huvudvärk (särskilt i början av behandlingen) ^{am}
Mindre vanliga	Tremor ^{am} , smakstörningar ^{am} , svimning ^{am} , hypoestesi ^{am} , parestesi ^{am}
Mycket sällsynta	Hypertoni ^{am} , perifer neuropati ^{am}
Ögon	
Mindre vanliga	Synrubningar (inklusive dubbelseende) ^{am}
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus ^{am}
Ingen känd frekvens	Vertigo ^a
Hjärtat	
Vanliga	Yrsel ^{a,am} , hjärtklappning ^{a,am} , perifert ödem ^{c,a,am*}
Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt ^{am} , arytm (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer) ^{am}
Blodkärl	
Vanliga	Rodnad ^{am} , hypotoni ^{c,a,am}
Mycket sällsynta	Vaskulit ^{am}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné ^{a,am} , rinit ^{am} , hosta ^{a,am}
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré ^a , magsmärtor ^{am} , illamående ^{a,am}
Mindre vanliga	Kräkningar ^{a,am} , dyspepsi ^{am} , förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning) ^{am} , muntorrhet ^{am}
Mycket sällsynta	Pankreatit ^{am} , gastrit ^{am} , gingival hyperplasi ^{am}
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit ^{a,am} , gulsot ^{a,am} , förhöjda leverenzym (för det mesta förenat med kolestas) ^{am}
Ingen känd frekvens	Leverpåverkan ^{a,**} , leversvikt ^{a,***}

Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive Steven-Johnsons syndrom ^a , toxisk epidermal nekrolys (TEN) ^a , orala slemhinnereaktioner ^a , utslag ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikaria ^{a,am} , håravfall ^{am} , purpura ^{am} , pigmentförluster ^{am} , svettning ^{am} , exantem ^{am}
Sällsynta	Angioödem ^a , erytem ^a
Mycket sällsynta	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativ dermatit ^{am} , Stevens-Johnson syndrom ^{am} , Quinckes ödem ^{am} , ljuskänslighet ^{am}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Artralgi ^{a,am} , ankelsvullnad ^{am}
Mindre vanliga	Myalgi ^{am} , muskelkramp ^{am} , ryggvärk ^{am}
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Akut njursvikt ^a , nedsatt njurfunktion ^a , urineringsbesvär ^{am} , nokturi ^{am} , ökad urineringsfrekvens ^{am}
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Impotens ^{am} , gynekomasti ^{am}
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet ^{am}
Mindre vanliga	Bröstmärta ^{am} , svaghet ^{am} , smärta ^{am} , sjukdomskänsla ^{am}
Undersökningar	
Vanliga	Hyperkalemi ^a
Mindre vanliga	Förhöjt leverenzym ^a , viktökning ^{am} , viktminskning ^{am}
Sällsynta	Sänkt hemoglobin ^a , sänkt hematokrit ^a , förhöjt kreatinin ^a
Ingen känd frekvens:	Hyponatremi ^a

^c Biverkningar observerade med Rasilamlo.

^a Biverkningar observerade med monoterapi med aliskiren.

^{am} Biverkningar observerade med monoterapi med amlodipin.

* Perifert ödem är en känd och dosberoende biverkning av amlodipin och har även rapporterats för aliskiren efter försäljningsstarten. Den vanligaste biverkningen av Rasilamlo i kliniska prövningar var perifert ödem, som uppträdde mera sällan eller lika ofta som vid motsvarande amlodipindoser men oftare än med aliskiren.

**Enstaka fall av leverpåverkan med kliniska symtom och labprover som visar på en markant leverfunktionsnedsättning.

***Inklusive ett fall av ”fulminant leversvikt” rapporterad efter marknadsföring, för vilket ett orsakssamband med aliskiren inte kan uteslutas.

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Biverkningar som tidigare rapporterats för en av de ingående komponenterna kan uppträda med Rasilamlo, även om de inte observerats vid kliniska prövningar.

Aliskiren

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem har förekommit vid behandling med aliskiren.

I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller angioödemliknande symtom (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning. Av dessa patienter hade flera tidigare haft angioödem eller angioödemliknande symtom, i vissa fall i samband med administrering av andra läkemedel som man vet orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Efter marknadsföringsgodkännandet, har fall av angioödem och angioödem-liknande reaktioner rapporterats när aliskiren administrerats tillsammans med ACE-hämmare eller ARB.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.4).

Om några tecken som tyder på en överkänslighetsreaktion eller angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) inträffar, ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd

I kontrollerade kliniska prövningar med aliskiren var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laboratorieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade aliskiren inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fast triglycerider, fast glukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedelsprodukter som påverkar RAAS, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Pediatrisk population

Baserat på den begränsade mängden säkerhetsdata erhållen från en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva barn 6-17 år gamla förväntas frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar hos barn vara jämförbar med den man sett hos vuxna. Liksom för andra RAAS blockerare är huvudverkt en vanlig biverkan hos barn behandlade med aliskiren.

Amlodipin

Exceptionella fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Erfarenhet från överdosering av Rasilamlo saknas. Det troligaste tecknet på överdosering av Rasilamlo torde vara hypotoni, beroende på aliskirens och amlodipins hypertensiva effekt.

När det gäller aliskiren, torde det vanligaste tecknet på överdosering vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

När det gäller amlodipin, tyder tillgängliga uppgifter på att grov överdosering kan leda till omfattande, svår perifer kärlvidgning och eventuellt reflex takykerdi. Markant och förlängd, förmodligen systemisk hypotoni upp till och inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats med amlodipin.

Behandling

Om symtomatisk hypotoni skulle inträffa med Rasilamlo bör stödjande behandling insättas.

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inkluderat frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan vara till hjälp vid återställande av vaskulär kondition och blodtryck, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation för dess användning. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Magsköljning kan ge resultat i vissa fall. Hos friska frivilliga har användningen av kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptions hastigheten av amlodipin.

Eftersom amlodipin är kraftigt proteinbundet är dialys förmodligen inte till nytta.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (< 2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, reninhämmare, ATC-kod: C09XA53.

I Rasilamlo kombineras två antihypertensiva föreningar vars verkningsmekanismer kompletterar varandra för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren hör till klassen direkta reninhämmare medan amlodipin hör till klassen kalciumantagonister.

Rasilamlo

Användningen av en kombinerad behandling med aliskiren och amlodipin grundas på de två läkemedelsprodukternas verkan på olika men kompletterande system som styr blodtrycket. Kalciumkanalblockerare verkar genom att förhindra inflödet av kalcium till kärlväggarnas glatta muskelceller och förhindrar därmed muskelcellskontraktion och vasokonstriktion. Reninhämmare undertrycker reninets enzymatiska aktivitet och blockerar därmed bildandet av angiotensin II, den viktigaste effektormolekylen för renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS). Angiotensin II orsakar vasokonstriktion och återupptag av natrium och vatten. Amlodipin hämmar därmed direkt vasokonstriktion och minskar kärlmotståndet, medan aliskiren genom att kontrollera produktionen av angiotensin II också kan hämma vasokonstriktion men dessutom förändrar vatten/natrium-balansen i riktning mot de nivåer som krävs för ett normalt blodtryck. Den kombinerade verkan av aliskiren och amlodipin på dessa viktiga blodtrycksreglerande faktorer (vasokonstriktion och RAAS-medierade hypertensiva effekter) ger bättre blodtryckssänkande effekt än monoterapi.

Rasilamlo studerades i flera aktiva och placebokontrollerade prövningar som omfattade 5 570 hypertoniker med lätt till måttlig hypertonik (diastoliskt blodtryck mellan 90 mmHg och 109 mmHg).

Hos hypertoniker som inte kontrolleras av de ingående komponenterna var för sig, gav administrering av Rasilamlo en gång dagligen dosberoende, kliniskt betydelsefull sänkning av såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck.

När det ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av antingen aliskiren eller amlodipin, ger Rasilamlo större blodtryckssänkning efter en veckas behandling än de ingående komponenterna var för sig och en nära maximal effekt uppnås efter fyra veckors behandling.

I en studie av 820 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med aliskiren 300 mg gav kombinationen aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg en sänkning av genomsnittligt systoliskt/diastoliskt blodtryck med 18,0/13,1 mmHg, vilket var signifikant mer än aliskiren 300 mg som monoterapi. Doskombinationen 300 mg/5 mg gav också statistiskt signifikant större blodtryckssänkning än aliskiren 300 mg som monoterapi. I en subgrupp av 584 patienter, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin ytterligare systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 7,9/4,8 mmHg och 11,7/7,7 mmHg för styrkorna 300 mg/5 mg respektive 300 mg/10 mg jämfört med aliskiren 300 mg (undergruppen består av patienter utan avvikande värden, som definieras som skillnad i systoliskt blodtryck (SBP) \geq 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

I en studie av 847 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med amlodipin 10 mg gav kombinationen aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg och 300 mg/10 mg en sänkning av genomsnittligt systoliskt/diastoliskt blodtryck med 11,0/9,0 mmHg respektive 14,4/11,0 mmHg, vilket var statistiskt mer än amlodipin 10 mg som monoterapi. En subgrupp på 549 patienter, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin skapat systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 4,0/2,2 mmHg och 7,6/4,7 mmHg för styrkorna 150 mg/10 mg respektive 300 mg/10 mg jämfört med amlodipin 10 mg (undergruppen består av patienter utan avvikande värden, som definieras som skillnad i systoliskt blodtryck (SBP) \geq 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

I en annan studie av 545 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med 5 mg amlodipin, gav kombinationen aliskiren/amlodipin 150 mg/5 mg större blodtryckssänkning än för de patienter som stod kvar på amlodipin 5 mg.

I en 8-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, faktoriell studie med parallella grupper med 1 688 randomiserade patienter med mild till måttlig hypertoni, gav behandling med Rasilamlo i doser från 150 mg/5 mg till 300 mg/10 mg dosberoende, kliniskt betydelsefull genomsnittlig blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) på mellan 20,6/14,0 mmHg respektive 23,9/16,5 mmHg, jämfört med 15,4/10,2 mmHg för aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg för amlodipin 10 mg och 6,8/5,4 mmHg för placebo i en population av patienter med ett genomsnittligt utgångsvärde blodtryck 157,3/99,7 mmHg. Dessa var statistiskt signifikanta jämfört med placebo och aliskiren för alla doser. Dessa blodtryckssänkningar med kombinationen bibehölls under hela 24-timmars dosintervallet. I en subgrupp av 1 069 patienter, gav Rasilamlo en genomsnittlig blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) på mellan 20,6/13,6 mmHg och 24,2/17,3 mmHg (undergrupp av patienter utan avvikande värden, som definieras som systoliskt blodtryck (SBP) ≥ 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

Säkerheten för Rasilamlo har utvärderats i studier på upp till ett års duration.

Rasilamlos effekt på mortalitet av alla orsaker samt kardiovaskulär mortalitet och på kardiovaskulär morbiditet och skador på målorganen är ännu okänd.

Rasilamlo har getts till över 2 800 patienter i avslutade kliniska prövningar, varav 372 patienter behandlades under ett år eller längre. Behandling med Rasilamlo i doser på upp till 300 mg/10 mg hade en total biverkningsincidens som var jämförbar med de ingående komponenterna administrerade som monoterapi. Biverkningsincidensen visade inget samband med kön, ålder, BMI eller etnisk tillhörighet. Inga nya biverkningar uppträdde specifikt vid behandling med Rasilamlo, som låg utanför de kända biverkningarna av de ingående komponenterna administrerade som monoterapi. I en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie av 1 688 patienter med lätt eller måttlig hypertoni, avbröts behandlingen på grund av en klinisk biverkning hos 1,7 % av patienterna som fick Rasilamlo och 1,5 % av patienterna som fick placebo.

Aliskiren

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant.

Genom hämning av enzymet renin, hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedelsprodukter som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva läkemedelsprodukter. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Aliskiren har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av aliskiren i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva läkemedelsprodukter, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte aliskiren 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 14,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där aliskiren har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Aliskiren inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva äldre (≥ 65 år) och gamla patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvens har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med aliskiren ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (< 1 %) vid kombinationsbehandling med andra hypertensiva läkemedelsprodukter. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, gav inte tillägg av aliskiren till en standardbehandling någon fördel jämfört med placebo, med avseende på ventrikulär remodelering, bedömd främst av slutlig, systolisk vänsterkammarmått.

Den kombinerade graden av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivning vid plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Emellertid hos patienter som får aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotension och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR < 60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. De finala studieresultaten indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,097 till förmån för placebo (95,4 % -igt konfidensintervall: 0,987, 1,218, 2-sidigt $p=0,0787$). Dessutom, observerades en ökad förekomst av biverkningar med aliskiren jämfört med placebo (38,2 % mot 30,3 %). Mer specifikt sågs en ökad förekomst av nedsatt njurfunktion (14,5 % mot 12,4 %), hyperkalemi (39,1 % mot 29,0 %), händelser relaterade till hypotension (19,9 % mot 16,3 %) och stroke (adjudikerat effektmått) (3,4 % mot 2,7 %). Den ökande förekomsten av stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Aliskiren 150 mg (ökat till 300 mg om tolererat) tillagt till standardbehandling utvärderades i en dubbelblind placebokontrollerad randomiserad studie på 1 639 patienter med nedsatt vänsterkammerfraktion som var inlagda på sjukhus för en episod av akut hjärtsvikt (NYHA klass III-IV) och som var hemodynamiskt stabila vid studiestart. Den primära effektvariabeln var kardiovaskulär död eller återinläggning på sjukhus pga hjärtsvikt inom 6 månader. Sekundära effektvariabler utvärderades inom 12 månader.

Studien visade inte någon nytta för aliskiren i tillägg till standardbehandling vid akut hjärtsvikt med en ökad risk för kardiovaskulära händelser hos patienter med diabetes mellitus. Studieresultat visade en icke-signifikant effekt för aliskiren med en riskkvot på 0,92 (95 %-igt konfidensintervall: 0,76-1,12, $p=0,41$, aliskiren jämfört med placebo). Skillnader i behandlingseffekt på totalmortalitet inom 12 månader rapporterades för aliskiren beroende på förekomst av diabetes mellitus. I subgruppen med patienter med diabetes mellitus var riskkvoten 1,64 till fördel för placebo (95 %-igt konfidensintervall: 1,15-2,33) medan riskkvoten i subgruppen med patienter med diabetes var 0,69 till fördel för aliskiren (95 %-igt konfidensintervall: 0,50-0,94); p -värde för interaktion = 0,0003. En ökad incidens av hyperkalemi (20,9 % jämfört med 17,5 %), nedsatt njurfunktion/njursvikt (16,6 % jämfört med 12,1 %) och hypotension (17,1 % jämfört med 12,6 %) observerades i aliskirengruppen jämfört med placebo och var högre hos patienter med diabetes.

Effekterna av aliskiren på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande okända.

Det finns för närvarande inga data tillgängliga på långtidseffekter av aliskiren hos patienter med hjärtsvikt.

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasilamlo hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen.

De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskelceller är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på dP/dt eller på vänsterkammarens slutdiastoliska tryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet till intakta djur och människor, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare till människa.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människa. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Användning hos patienter med hypertoni

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärlssjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammahypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90-1,07), $p=0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett kombinerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25-1,52) $p<0,001$). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling jämfört med klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89-1,02), $p=0,20$.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rasilamlo, för alla grupper av den pediatrika populationen för essentiell hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fetthinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Vid steady-state minskar måltider med lågt fetthinnehåll C_{max} med 76 % och $AUC_{0-\tau}$ med 67 % bland hypertonipatienter. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång om dagen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Transportörer

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittlig plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en ~2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max} . Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad. De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Pediatrik population

I en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva pediatrika patienter i åldrarna 6 till 17 år som gavs dagliga doser aliskiren 2 mg/kg eller 6 mg/kg administrerade som granulat (3,125 mg/tablett), var de farmakokinetiska parametrarna likvärdiga de som sågs hos vuxna. Resultatet av denna studie tyder inte på att ålder, kroppsvikt eller kön har någon signifikant effekt på systemisk exponering av aliskiren (se avsnitt 4.2).

Resultat från en in vitro MDR1 studie på human vävnad visade på ett ålders- och vävnadsberoende mönster vid utvecklingen av MDR1 (P-gp) transportören. En stor interindividuell variabilitet i nivån av mRNA-uttryck observerades (upp till 600 gånger). Uttrycket av MDR1 mRNA i levern var statistiskt signifikant lägre i prover från foster, nyfödda barn och spädbarn upp till 23 månader.

Den ålder vid vilken transportörsystemet är färdigutvecklat kan inte fastställas. Det finns en risk för överexponering av aliskiren hos barn med outvecklat MDR1 (P-gp)-system (se "Transportörer" ovan och avsnitt 4.2, 4.4 och 5.3).

Amlodipin

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande amlodipin binds till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till inaktiva metaboliter. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av metaboliterna utsöndras i urin.

Amlodipins eliminering från plasma är bifasisk, med en terminal halveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar.

Linjäritet

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska dosintervallet mellan 5 mg och 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Efter oral administrering av Rasilamlo är mediantiden till maximal plasmakoncentration 3 timmar för aliskiren och 8 timmar för amlodipin. Hastighet och omfattning av absorptionen av Rasilamlo är i fastande likvärdig den för aliskiren och amlodipin när dessa ges som enskild monoterapi. En bioekvivalensstudie under förhållanden som motsvarar en lätt måltid har inte gjorts för Rasilamlo.

Resultaten från en studie över födans påverkan där man använde en normal måltid med hög fetthalt tillsammans med kombinationstabletten 300 mg/10 mg, visade att födointag minskade hastigheten och omfattningen av upptaget av aliskiren i kombinationstabletten i samma grad som då aliskiren gavs som monoterapi. Liksom för monoterapi hade föda ingen påverkan på amlodipins farmakokinetik i den fasta kombinationstabletten.

Egenskaper hos patienterna

Aliskiren

Aliskiren är effektivt vid behandling en gång om dagen av vuxna hypertoniker, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

AUC är 50 % högre hos äldre patienter (> 65 år) än hos yngre försökspersoner. Kön, vikt och etniskt ursprung har ingen klinisk relevant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren.

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 gånger och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av aliskiren krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Aliskiren rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion.

Amlodipin

Tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos äldre och yngre patienter. Clearance av amlodipin tenderar att sänkas, vilket leder till ökning av AUC och halveringstid hos äldre patienter. Ökning av AUC och halveringstid hos patienter med hjärtsvikt var som väntat för dessa patienters åldersgrupp i denna studie (se avsnitt 4.4).

En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 barn med hypertoni i åldrarna 1 till 17 år (med 34 patienter i åldern 6 till 12 år och 28 patienter i åldern 13 till 17 år) som fick en amlodipindos på mellan 1,25 och 20 mg antingen en eller två gånger dagligen. Hos barn från 6 till 12 år och hos ungdomar mellan 13-17 års ålder var den typiska orala clearencen (CL/F) 22,5 respektive 27,4 l/hr hos män och 16,4 respektive 21,3 l/hr hos kvinnor. En stor variation observerades i exponeringen mellan individer. Uppgifter som har rapporterats hos barn under 6 års ålder är begränsade.

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion.

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leverinsufficiens har minskad clearance av amlodipin med åtföljande ökning av AUC med cirka 40-60 %. Försiktighet ska därför iaktas för patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aliskiren

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råttor och i en 6-månaders studie på transgena möss. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cekalt adenokarcinom har noterats hos råttor vid en dos på 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människa vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råttor.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råttor.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag till råttor eller 100 mg/kg/dag till kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkade hos råttor vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna till råttor och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

Juvenila djurstudier

En toxicitetsstudie med upprepad dosering utfördes på juvenila råttor 8 dagar efter födseln under 4 veckor med en dosering av aliskiren på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Hög akut mortalitet (inom några timmar) och svår morbiditet observerades vid 100 och 300 mg/kg/dag (2,3 och 6,8 gånger den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) på basis av mg/m² vid antagande en vuxen patient på 60 kg) utan fastställd dödsorsak och som inträffade utan tecken eller prodromalsymtom. Kvoten mellan dödlig dos 100 mg/kg/dag och nivån utan observerade biverkningar (NOAEL) vid 30 mg/kg/dag var oväntat låg.

En annan toxicitetsstudie med upprepad dosering utfördes på juvenila råttor 14 dagar efter födseln under 8 veckor med dosering av aliskiren 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Fördröjd mortalitet observerades vid 300 mg/kg/dag (8,5 gånger MRHD på basis av mg/m² vid antagande en vuxen patient på 60 kg) utan fastställd dödsorsak.

Hos de överlevande juvenila råttorna observerades inga effekter på beteende eller reproduktiv förmåga.

Exponering av aliskiren i plasma (AUC) hos råttor som var 8 dagar gamla var nästan 4 gånger högre än hos råttor som var 14 dagar gamla vid 100 mg/kg/dag. Exponering av aliskiren i plasma hos råttor som var 14 dagar gamla var mellan 85 och 387 gånger högre än hos råttor som var 64 dagar gamla.

En singeldosstudie utfördes hos juvenila råttor 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dagar efter födseln. Ingen mortalitet eller signifikant toxicitet observerades. Exponeringen i plasma var ungefär 100 gånger högre hos råttor som var 14 dagar gamla och 3 gånger högre hos råttor som var 21 dagar gamla jämfört med vuxna råttor.

En mekanistisk studie utfördes för att undersöka sambandet mellan ålder, exponering av aliskiren och utveckling av MDR1 och OATP2 uttryck hos råttor. Resultatet visade att förändringar i utveckling vid exponering av aliskiren korrelerade med utvecklingen av transportörer i tunntarm, lever, njurar och hjärna under ontogenesen.

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos råttor i åldrarna 8 till 28 dagar efter intravenös administrering av aliskiren 3 mg/kg. Ökningen av clearance för aliskiren var åldersberoende. Clearance hos råttor som var 8 eller 14 dagar gamla var samma, men vid dessa åldrar var clearance endast cirka 23 % av clearance hos råttor som var 21 dagar gamla och 16 % av clearance hos råttor som var 28 dagar gamla.

Dessa studier visar att en överdriven exponering (>400 gånger högre hos 8 dagar gamla råttor jämfört med vuxna råttor) och hög akut toxicitet hos juvenila råttor orsakas av outvecklat MDR1, vilket tyder på att hos pediatrika patienter med outvecklat MDR1 finns en risk för överexponering av aliskiren (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Amlodipin

Säkerhetsdata för amlodipin är väl etablerade såväl kliniskt som icke-kliniskt.

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatider och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

Rasilamlo

I prekliniska säkerhetsstudier på råttor visades att kombinationen av aliskiren och amlodipin tolereras väl. Resultaten från orala toxicitetsstudier under 2 och 13 veckor hos råttor överensstämde med resultaten för aliskiren och amlodipin när båda de aktiva substanserna ges var för sig. Man fann ingen ny toxicitet eller förvärrade toxiska verkningar som sätts i samband med de båda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk

Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister i PVC/PCTFE – Alu:

18 månader

Blister i PA/Alu/PVC – Alu:

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderblister i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:

Styckeförpackning om 14, 28, 56 eller 98 tabletter

Multiförpackning om 280 tabletter (20 förpackningar x 14)

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:

Styckeförpackning om 30 eller 90 tabletter

Endosförpackning (perforerad endosblister) innehållande 56x1 tabletter

Multiförpackningar med perforerade endosblister innehållande 98x1 tabletter (2 förpackningar innehållande 49x1 tabletter)

Kalenderblister i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:

Styckeförpackning innehållande 14, 28 eller 56 tabletter

Multiförpackningar innehållande 98 tabletter (2 förpackningar x 49) och 280 tabletter (20 förpackningar x 14)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller styrkor att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/015-028

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 april 2011
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 5 mg amlodipin (som besylat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Mörkgul, konvex, oval tablett med fasad kant, präglad med ”T11” på ena sidan och ”NVR” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasilamlo är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med enbart aliskiren eller amlodipin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av Rasilamlo är en tablett dagligen.

Den antihypertensiva effekten inträder inom 1 vecka och ligger nära maximum efter ungefär 4 veckor. Om blodtrycket fortfarande inte är under kontroll efter 4 till 6 veckors behandling kan dosen titreras upp till maximalt 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosen bör anpassas individuellt och justeras efter hur patienten svarar på behandlingen.

Rasilamlo kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel med undantag för användning i kombination med angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.1).

Dosering till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med aliskiren eller amlodipin som monoterapi

Rasilamlo 300 mg/5 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med enbart aliskiren 300 mg eller med Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Om biverkningar relaterade till någon av de enskilda komponenterna skulle uppstå vilka kräver dossänkning, kan patienten övergå till Rasilamlo innehållande en lägre dos av denna komponent för att uppnå samma blodtryckssänkande effekt.

Individuell dositering för var och en av de båda komponenterna kan rekommenderas före övergång till den fasta kombinationen. När det är kliniskt lämpligt och i linje med ovan beskrivna dosering kan en direkt övergång från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.4 och 5.2). Rasilamlo rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

Någon dosregim med amlodipin för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Farmakokinetiken för amlodipin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, därför ska försiktighet iakttas då Rasilamlo ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre personer (över 65 år)

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av Rasilamlo hos äldre, särskilt till patienter 75 år eller äldre. Särskild försiktighet ska därför iakttas med dessa patienter. Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos äldre patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Rasilamlo för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Rasilamlo är kontraindicerat hos barn från födseln upp till 2 år och bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år på grund av säkerhetsrisker till följd av överexponering av aliskiren (se avsnitt 4.3, 4.4, 5.2 och 5.3).

Administreringssätt

För oral användning. Tabletterna bör sväljas hela med vatten. Rasilamlo ska tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Samtidigt intag av fruktjuice och/eller drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örter) ska undvikas (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra dihydropyridinderivat.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.
- Hereditärt eller idiopatiskt angioödem.
- Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itrakonazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp), och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av Rasilamlo och en ACE-hämmare eller en ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Svår hypotension.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Obstruktion av utflöde från vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.
- Barn från födseln upp till 2 år (se avsnitt 4.2 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om kraftig och ihållande diarré uppstår, bör behandlingen med Rasilamlo avbrytas (se avsnitt 4.8).

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotoni, synkope, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats hos mottagliga individer, särskilt vid kombination av läkemedel som påverkar detta system (se avsnitt 5.1). Dubbel blockad av RAAS genom att kombinera aliskiren med en ACE-hämmare eller en ARB rekommenderas därför inte. Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

Hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, däribland amlodipin, bör användas med försiktighet till patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Det finns inga uppgifter om kardiovaskulär mortalitet och morbiditet för aliskiren hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 5.1).

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt som behandlats med furosemid eller torasemid (se avsnitt 4.5).

Risk för symtomatisk hypotension

Symtomatisk hypotension kan inträffa efter start av behandling med Rasilamlo i följande fall:

- Patienter med markant dehydrering eller patienter med natriumförluster (t.ex. dem som får höga doser av diuretika) eller
- Samtidig användning av aliskiren och andra läkemedel som verkar på RAAS.

Dehydrering eller natriumförlust ska åtgärdas före administrering av Rasilamlo eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning. I kontrollerade korttidsstudier av patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasilamlo var incidensen av hypotoni låg (0,2 %).

Nedsatt njurfunktion

Kliniska studier av aliskiren har inte utförts på hypertoniker med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatininvärde $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinnor och $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos män och/eller uppskattad GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), patienter som tidigare genomgått dialysbehandling eller visat tecken på njursyndrom eller renovaskulär hypertoni. Rasilamlo rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, bör man vara försiktig när Rasilamlo ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Ökningar av kaliumnivån i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökningar kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Försiktighet ska iakttas då Rasilamlo ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som vid andra kärlvidgande medel ska särskild försiktighet iakttas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Rasilamlo på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iakttas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Anafylaktiska reaktioner och angioödem

Anafylaktiska reaktioner har observerats under behandling med aliskiren efter marknadsföringsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion, har angioödem och angioödem-liknande reaktioner observerats när aliskiren administrerades tillsammans med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.8).

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med anlag för överkänslighet.

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om anafylaktiska reaktioner eller angioödem inträffar, ska behandling med Rasilamlo upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Patienterna bör informeras om att rapportera till läkare alla tecken som kan tyda på en allergisk reaktion, speciellt svårigheter i att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar eller tunga. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Pediatrik population

Aliskiren är ett substrat för *P-glykoprotein* (P-gp) och det finns en risk för överexponering av aliskiren hos barn med outvecklat P-gp läkemedelstransportsystem. Den ålder vid vilken transportsystemet är färdigutvecklat kan inte fastställas (se avsnitt 5.2 och 5.3). Därför är Rasilamlo kontraindicerat hos barn från födseln upp till 2 år och bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år.

Begränsad säkerhetsdata finns tillgänglig från en farmakokinetikstudie vid behandling med aliskiren hos 39 hypertensiva barn från 6 år upp till 18 år (se avsnitt 4.8 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner för Rasilamlo

Inga studier av interaktioner med andra läkemedel har utförts på Rasilamlo. I detta avsnitt beskrivs därför de enskilda aktiva substansernas kända interaktioner med andra läkemedel.

Samtidig administrering av aliskiren och amlodipin medförde inga betydelsefulla skillnader i farmakokinetisk exponering (AUC) vid steady state och maximal koncentration (C_{max}) för någondera komponenten hos friska frivilliga försökspersoner.

Information om interaktioner för aliskiren

Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)

- *Kraftiga hämmare av P-gp*

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Inte rekommenderat (se avsnitt 4.2)

- *Fruktjuice och drycker som innehåller växtextrakt*

Intag av fruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidigt intag av grapefruktjuice med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Samtidigt intag av apelsin- eller äppeljuice med aliskiren 150 mg resulterade i en 62 % respektive 63 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med innehållsämnen i fruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför ska fruktjuice inte tas tillsammans med Rasilamlo, på grund av risken för terapivikt. Effekten på absorptionen av aliskiren hos drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer) har inte undersökts. Däremot är föreningar som potentiellt hämmar organiskt anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren vanligt förekommande i frukt, grönsaker och många andra vegetabiliska produkter. Därför bör drycker som innehåller växtextrakt, inklusive örtteer, inte tas tillsammans med Rasilamlo.

Dubbel blockad av RAAS med aliskiren, ARB eller ACE-hämmare

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Vid samtidig användning krävs försiktighet

- *Interaktioner med P-gp*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren (se avsnitt 5.2). Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade aliskirens biotillgänglighet med omkring 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnadstill-plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

- *Måttliga hämmare av P-gp*

Samtidig behandling med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum*

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillsättningar som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning av kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttagas.

- *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)*

Liksom andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling med aliskiren och NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av aliskiren med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

- *Furosemid och torasemid*

Oral administrering av aliskiren samtidigt med furosemid hade ingen effekt på aliskirens farmakokinetik men minskade exponeringen för furosemid med 20-30 % (aliskirens effekt på intramuskulärt eller intravenöst administrerat furosemid har inte studerats). Efter upprepade doser furosemid (60 mg/dag) givet tillsammans med aliskiren (300 mg/dag) till patienter med hjärtsvikt minskade natriumutsöndringen i urinen och urinvolymen under de första 4 timmarna med 31 % respektive 24 % jämfört med enbart furosemidbehandling. Medelvikten hos patienter som behandlades med furosemid och samtidigt 300 mg aliskiren (84,6 kg) var högre än vikten hos patienter som behandlades enbart med furosemid (83,4 kg). När furosemid administrerades samtidigt med aliskiren 150 mg/dag noterades mindre förändringar i furosemids farmakokinetik och effekt.

Den kliniska data som finns tillgänglig tyder inte på att högre doser av torasemid användes efter samtidig administrering med aliskiren. Renal utsöndring av torasemid är känd för att medieras av organiska anjontransportörer (AOTs). Aliskiren elimineras till en liten del renalt och endast 0,6% av dosen aliskiren kan återfinnas i urinen efter oral administrering (se avsnitt 5.2). Eftersom aliskiren har visat sig vara ett substrat för den organiska, anjontransporterande polypeptiden 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare) kan aliskiren potentiellt sett minska exponeringen av toresemid i plasma genom att störa absorptionsprocessen.

Övervakning av furosemids eller torasemids effekter vid behandlingsstart och vid justering av furosemid-, torasemid- eller aliskirenterapin rekommenderas därför hos patienter som behandlas med både aliskiren och oralt furosemid eller torasemid för att undvika förändringar i extracellulär vätskevolym och eventuellt situationer med övermängd av vätska (se avsnitt 4.4).

- *Warfarin*

Aliskirens effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

- *Födointag*

Måltider (med ett lågt eller högt fettnnehåll) har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt (se avsnitt 4.2). Tillgängliga kliniska data tyder inte på en additiv effekt av olika typer av livsmedel och/eller drycker. Däremot har inte risken för minskad biotillgänglighet av aliskiren på grund av additiv effekt studerats och kan därför inte uteslutas. Samtidigt intag av aliskiren med fruktjuice eller drycker som innehåller växtextrakt, inklusive örtteer, ska undvikas.

Inga interaktioner

- Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner identifierats.

- Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) ledde till förändrade C_{max}- eller AUC-värden för aliskiren om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och C_{max}-värdena för aliskiren vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.

- Aliskiren kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.

- *CYP450-interaktioner*

Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A. Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymerna. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmare P-gp (se andra P-gp referenser i avsnitt 4.5).

- *Substrat för eller svaga hämmare av P-gp*

Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %. Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för aliskiren biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för aliskiren.

- *Hämmare av organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare)*

Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med fruktjuice).

Information om interaktioner för amlodipin

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

- CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökning i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

- CYP3A4-inducerare

Inga data finns tillgängliga om angående effekten av CYP3A4-inducerare på amlodipin. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*) kan ge lägre plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-inducerare.

- Grapefruktjuice

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

- Dantrolen (infusion)

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

- De blodtryckssänkande effekterna av amlodipin ökar den blodtryckssänkande effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel.

- Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

Inga interaktioner

- I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin de farmakokinetiska egenskaperna för atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Läkare som förskriver Rasilamlo ska informera fertila kvinnor om de potentiella riskerna vid graviditet. Övergång till lämplig alternativ hypertoni-behandling bör göras innan en planerad graviditet eftersom Rasilamlo inte ska användas av kvinnor som planerar att bli gravida.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råtta eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAAS har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på RAAS, ska aliskiren inte användas under första trimestern av graviditeten och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Säkerheten av amlodipin under graviditet har inte fastställts. Reproduktionsstudier på råttor har inte visat någon toxicitet med undantag för försenad förlossningsdag och utdragen förlossning vid doser 50 gånger större än den maximala rekommenderade dosen för människa (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast när det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig medför större risk för mamman och fostret.

Rasilamlo ska inte användas under den första graviditetstrimestern. Rasilamlo är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Om graviditet konstateras under behandlingen ska Rasilamlo sättas ut så snart som möjligt.

Amning

Det är okänt om aliskiren och/eller amlodipin utsöndras i bröstmjölk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Eftersom information om utsöndring av aliskiren och amlodipin i mjölken hos människa och djur är otillräcklig eller begränsad kan en risk för nyfödda/spädbarn inte uteslutas. Kvinnor som ammar rekommenderas därför inte använda Rasilamlo.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Rasilamlo efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på fertilitet vid användning av Rasilamlo.

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Fertiliteten hos råttor var opåverkad vid aliskirendoser på upp till 250 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste hänsyn tas till att yrsel eller dåsig het emellanåt kan uppträda när man tar Rasilamlo.

Amlodipin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin lider av yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för Rasilamlo, som presenteras nedan, baseras på kliniska studier som utförts på Rasilamlo samt den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna aliskiren och amlodipin. Säkerhetsinformationen för Rasilamlo till patienter 75 år och äldre är begränsad.

De vanligaste biverkningarna för Rasilamlo är hypotoni och perifera ödem. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Rasilamlo (aliskiren och amlodipin) och som är inkluderade i sammanfattningen av biverkningar i tabellform kan uppträda med Rasilamlo.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform:

Biverkningarna redovisas efter frekvens med de vanligaste först. Följande indelning tillämpas: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. De biverkningar som observerats med Rasilamlo eller med monoterapi med en eller båda substanserna är inkluderade i tabellen nedan. För biverkningar som observerats för mer än en substans i en fast doskombination är den högsta frekvensen angiven i tabellen nedan.

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Leukopeni ^{am} , trombocytopeni ^{am}
Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion ^a , överkänslighetsreaktioner ^a
Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner ^{am}
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta	Hyperglykemi ^{am}
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Insomnia ^{am} , humörsvängningar (inklusive ångest) ^{am} , depression ^{am}
Sällsynta	Förvirring ^{am}
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Dåsighet ^{am} , huvudvärk (särskilt i början av behandlingen) ^{am}
Mindre vanliga	Tremor ^{am} , smakstörningar ^{am} , svimning ^{am} , hypoestesi ^{am} , parestesi ^{am}
Mycket sällsynta	Hypertoni ^{am} , perifer neuropati ^{am}
Ögon	
Mindre vanliga	Synrubbnings (inklusive dubbelseende) ^{am}
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus ^{am}
Ingen känd frekvens	Vertigo ^a
Hjärtat	
Vanliga	Yrsel ^{a,am} , hjärtklappning ^{a,am} , perifert ödem ^{c,a,am*}
Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt ^{am} , arytm (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer) ^{am}
Blodkärl	
Vanliga	Rodnad ^{am} , hypotoni ^{c,a,am}
Mycket sällsynta	Vaskulit ^{am}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné ^{a,am} , rinit ^{am} , hosta ^{a,am}
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré ^a , magsmärtor ^{am} , illamående ^{a,am}
Mindre vanliga	Kräkningar ^{a,am} , dyspepsi ^{am} , förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning) ^{am} , muntorrhet ^{am}
Mycket sällsynta	Pankreatit ^{am} , gastrit ^{am} , gingival hyperplasi ^{am}
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit ^{a,am} , gulsot ^{a,am} , förhöjda leverenzym (för det mesta förenat med kolestas) ^{am}
Ingen känd frekvens	Leverpåverkan ^{a,**} , leversvikt ^{a,***}

Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive Steven-Johnsons syndrom ^a , toxisk epidermal nekrolys (TEN) ^a , orala slemhinnereaktioner ^a , utslag ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikaria ^{a,am} , håravfall ^{am} , purpura ^{am} , pigmentförluster ^{am} , svettning ^{am} , exantem ^{am}
Sällsynta	Angioödem ^a , erytem ^a
Mycket sällsynta	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativ dermatit ^{am} , Stevens-Johnson syndrom ^{am} , Quinckes ödem ^{am} , ljuskänslighet ^{am}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Artralgi ^{a,am} , ankelsvullnad ^{am}
Mindre vanliga	Myalgi ^{am} , muskelkramp ^{am} , ryggvärk ^{am}
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Akut njursvikt ^a , nedsatt njurfunktion ^a , urineringsbesvär ^{am} , nokturi ^{am} , ökad urineringsfrekvens ^{am}
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Impotens ^{am} , gynekomasti ^{am}
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet ^{am}
Mindre vanliga	Bröstmärta ^{am} , svaghet ^{am} , smärta ^{am} , sjukdomskänsla ^{am}
Undersökningar	
Vanliga	Hyperkalemi ^a
Mindre vanliga	Förhöjt leverenzym ^a , viktökning ^{am} , viktminskning ^{am}
Sällsynta	Sänkt hemoglobin ^a , sänkt hematokrit ^a , förhöjt kreatinin ^a
Ingen känd frekvens:	Hyponatremi ^a

^c Biverkningar observerade med Rasilamlo.

^a Biverkningar observerade med monoterapi med aliskiren.

^{am} Biverkningar observerade med monoterapi med amlodipin.

* Perifert ödem är en känd och dosberoende biverkning av amlodipin och har även rapporterats för aliskiren efter försäljningsstarten. Den vanligaste biverkningen av Rasilamlo i kliniska prövningar var perifert ödem, som uppträdde mera sällan eller lika ofta som vid motsvarande amlodipindoser men oftare än med aliskiren.

**Enstaka fall av leverpåverkan med kliniska symtom och labprover som visar på en markant leverfunktionsnedsättning.

***Inklusive ett fall av ”fulminant leversvikt” rapporterad efter marknadsföring, för vilket ett orsakssamband med aliskiren inte kan uteslutas.

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Biverkningar som tidigare rapporterats för en av de ingående komponenterna kan uppträda med Rasilamlo, även om de inte observerats vid kliniska prövningar.

Aliskiren

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem har förekommit vid behandling med aliskiren.

I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller angioödemliknande symtom (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning. Av dessa patienter hade flera tidigare haft angioödem eller angioödemliknande symtom, i vissa fall i samband med administrering av andra läkemedel som man vet orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Efter marknadsföringsgodkännandet, har fall av angioödem och angioödem-liknande reaktioner rapporterats när aliskiren administrerats tillsammans med ACE-hämmare eller ARB.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.4).

Om några tecken som tyder på en överkänslighetsreaktion eller angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) inträffar, ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd

I kontrollerade kliniska prövningar med aliskiren var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laboratorieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade aliskiren inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fast triglycerider, fast glukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedelsprodukter som påverkar RAAS, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Pediatrisk population

Baserat på den begränsade mängden säkerhetsdata erhållen från en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva barn 6-17 år gamla förväntas frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar hos barn vara jämförbar med den man sett hos vuxna. Liksom för andra RAAS blockerare är huvudverket en vanlig biverkan hos barn behandlade med aliskiren.

Amlodipin

Exceptionella fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Erfarenhet från överdosering av Rasilamlo saknas. Det troligaste tecknet på överdosering av Rasilamlo torde vara hypotoni, beroende på aliskirens och amlodipins hypertensiva effekt.

När det gäller aliskiren, torde det vanligaste tecknet på överdosering vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

När det gäller amlodipin, tyder tillgängliga uppgifter på att grov överdosering kan leda till omfattande, svår perifer kärlvidgning och eventuellt reflex takyardi. Markant och förlängd, förmodligen systemisk hypotoni upp till och inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats med amlodipin.

Behandling

Om symtomatisk hypotoni skulle inträffa med Rasilamlo bör stödjande behandling insättas.

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inkluderat frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan vara till hjälp vid återställande av vaskulär kondition och blodtryck, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation för dess användning. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Magsköljning kan ge resultat i vissa fall. Hos friska frivilliga har användningen av kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptions hastigheten av amlodipin.

Eftersom amlodipin är kraftigt proteinbundet är dialys förmodligen inte till nytta.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (< 2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, reninhämmare, ATC-kod: C09XA53.

I Rasilamlo kombineras två antihypertensiva föreningar vars verkningsmekanismer kompletterar varandra för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren hör till klassen direkta reninhämmare medan amlodipin hör till klassen kalciumantagonister.

Rasilamlo

Användningen av en kombinerad behandling med aliskiren och amlodipin grundas på de två läkemedelsprodukternas verkan på olika men kompletterande system som styr blodtrycket. Kalciumkanalblockerare verkar genom att förhindra inflödet av kalcium till kärlväggarnas glatta muskelceller och förhindrar därmed muskelcellskontraktion och vasokonstriktion. Reninhämmare undertrycker reninets enzymatiska aktivitet och blockerar därmed bildandet av angiotensin II, den viktigaste effektormolekylen för renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS). Angiotensin II orsakar vasokonstriktion och återupptag av natrium och vatten. Amlodipin hämmar därmed direkt vasokonstriktion och minskar kärlmotståndet, medan aliskiren genom att kontrollera produktionen av angiotensin II också kan hämma vasokonstriktion men dessutom förändrar vatten/natrium-balansen i riktning mot de nivåer som krävs för ett normalt blodtryck. Den kombinerade verkan av aliskiren och amlodipin på dessa viktiga blodtrycksreglerande faktorer (vasokonstriktion och RAAS-medierade hypertensiva effekter) ger bättre blodtryckssänkande effekt än monoterapi.

Rasilamlo studerades i flera aktiva och placebokontrollerade prövningar som omfattade 5 570 hypertoniker med lätt till måttlig hypertoni (diastoliskt blodtryck mellan 90 mmHg och 109 mmHg).

Hos hypertoniker som inte kontrolleras av de ingående komponenterna var för sig, gav administrering av Rasilamlo en gång dagligen dosberoende, kliniskt betydelsefull sänkning av såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck.

När det ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av antingen aliskiren eller amlodipin, ger Rasilamlo större blodtryckssänkning efter en veckas behandling än de ingående komponenterna var för sig och en nära maximal effekt uppnås efter fyra veckors behandling.

I en studie av 820 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med aliskiren 300 mg gav kombinationen aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg en sänkning av genomsnittligt systoliskt/diastoliskt blodtryck med 18,0/13,1 mmHg, vilket var signifikant mer än aliskiren 300 mg som monoterapi. Doskombinationen 300 mg/5 mg gav också statistiskt signifikant större blodtryckssänkning än aliskiren 300 mg som monoterapi. I en subgrupp av 584 patienter, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin ytterligare systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 7,9/4,8 mmHg och 11,7/7,7 mmHg för styrkorna 300 mg/5 mg respektive 300 mg/10 mg jämfört med aliskiren 300 mg (undergruppen består av patienter utan avvikande värden, som definieras som skillnad i systoliskt blodtryck (SBP) ≥ 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

I en studie av 847 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med amlodipin 10 mg gav kombinationen aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg och 300 mg/10 mg en sänkning av genomsnittligt systoliskt/diastoliskt blodtryck med 11,0/9,0 mmHg respektive 14,4/11,0 mmHg, vilket var statistiskt mer än amlodipin 10 mg som monoterapi. En subgrupp på 549 patienter, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin skapat systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 4,0/2,2 mmHg och 7,6/4,7 mmHg för styrkorna 150 mg/10 mg respektive 300 mg/10 mg jämfört med amlodipin 10 mg (undergruppen består av patienter utan avvikande värden, som definieras som skillnad i systoliskt blodtryck (SBP) ≥ 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

I en annan studie av 545 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med 5 mg amlodipin, gav kombinationen aliskiren/amlodipin 150 mg/5 mg större blodtryckssänkning än för de patienter som stod kvar på amlodipin 5 mg.

I en 8-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, faktoriell studie med parallella grupper med 1 688 randomiserade patienter med mild till måttlig hypertoni, gav behandling med Rasilamlo i doser från 150 mg/5 mg till 300 mg/10 mg dosberoende, kliniskt betydelsefull genomsnittlig blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) på mellan 20,6/14,0 mmHg respektive 23,9/16,5 mmHg, jämfört med 15,4/10,2 mmHg för aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg för amlodipin 10 mg och 6,8/5,4 mmHg för placebo i en population av patienter med ett genomsnittligt utgångsvärde blodtryck 157,3/99,7 mmHg. Dessa var statistiskt signifikanta jämfört med placebo och aliskiren för alla doser. Dessa blodtryckssänkningar med kombinationen bibehölls under hela 24-timmars dosintervallet. I en subgrupp av 1 069 patienter, gav Rasilamlo en genomsnittlig blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) på mellan 20,6/13,6 mmHg och 24,2/17,3 mmHg (undergrupp av patienter utan avvikande värden, som definieras som systoliskt blodtryck (SBP) \geq 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

Säkerheten för Rasilamlo har utvärderats i studier på upp till ett års duration.

Rasilamlos effekt på mortalitet av alla orsaker samt kardiovaskulär mortalitet och på kardiovaskulär morbiditet och skador på målorganen är ännu okänd.

Rasilamlo har getts till över 2 800 patienter i avslutade kliniska prövningar, varav 372 patienter behandlades under ett år eller längre. Behandling med Rasilamlo i doser på upp till 300 mg/10 mg hade en total biverkningsincidens som var jämförbar med de ingående komponenterna administrerade som monoterapi. Biverkningsincidensen visade inget samband med kön, ålder, BMI eller etnisk tillhörighet. Inga nya biverkningar uppträdde specifikt vid behandling med Rasilamlo, som låg utanför de kända biverkningarna av de ingående komponenterna administrerade som monoterapi. I en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie av 1 688 patienter med lätt eller måttlig hypertoni, avbröts behandlingen på grund av en klinisk biverkning hos 1,7 % av patienterna som fick Rasilamlo och 1,5 % av patienterna som fick placebo.

Aliskiren

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant.

Genom hämning av enzymet renin, hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedelsprodukter som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva läkemedelsprodukter. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Aliskiren har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av aliskiren i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva läkemedelsprodukter, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte aliskiren 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 14,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där aliskiren har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Aliskiren inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva äldre (≥ 65 år) och gamla patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvens har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med aliskiren ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (< 1 %) vid kombinationsbehandling med andra hypertensiva läkemedelsprodukter. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, gav inte tillägg av aliskiren till en standardbehandling någon fördel jämfört med placebo, med avseende på ventrikulär remodelering, bedömd främst av slutlig, systolisk vänsterkammarmått.

Den kombinerade graden av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivning vid plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Emellertid hos patienter som får aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotension och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR < 60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. De finala studieresultaten indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,097 till förmån för placebo (95,4 % -igt konfidensintervall: 0,987, 1,218, 2-sidigt $p=0,0787$). Dessutom, observerades en ökad förekomst av biverkningar med aliskiren jämfört med placebo (38,2 % mot 30,3 %). Mer specifikt sågs en ökad förekomst av nedsatt njurfunktion (14,5 % mot 12,4 %), hyperkalemi (39,1 % mot 29,0 %), händelser relaterade till hypotension (19,9 % mot 16,3 %) och stroke (adjudikerat effektmått) (3,4 % mot 2,7 %). Den ökande förekomsten av stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Aliskiren 150 mg (ökat till 300 mg om tolererat) tillagt till standardbehandling utvärderades i en dubbelblind placebokontrollerad randomiserad studie på 1 639 patienter med nedsatt vänsterkammerfraktion som var inlagda på sjukhus för en episod av akut hjärtsvikt (NYHA klass III-IV) och som var hemodynamiskt stabila vid studiestart. Den primära effektvariabeln var kardiovaskulär död eller återinläggning på sjukhus pga hjärtsvikt inom 6 månader. Sekundära effektvariabler utvärderades inom 12 månader.

Studien visade inte någon nytta för aliskiren i tillägg till standardbehandling vid akut hjärtsvikt med en ökad risk för kardiovaskulära händelser hos patienter med diabetes mellitus. Studieresultat visade en icke-signifikant effekt för aliskiren med en riskkvot på 0,92 (95 %-igt konfidensintervall: 0,76-1,12, $p=0,41$, aliskiren jämfört med placebo). Skillnader i behandlingseffekt på totalmortalitet inom 12 månader rapporterades för aliskiren beroende på förekomst av diabetes mellitus. I subgruppen med patienter med diabetes mellitus var riskkvoten 1,64 till fördel för placebo (95 %-igt konfidensintervall: 1,15-2,33) medan riskkvoten i subgruppen med patienter med diabetes var 0,69 till fördel för aliskiren (95 %-igt konfidensintervall: 0,50-0,94); p -värde för interaktion = 0,0003. En ökad incidens av hyperkalemi (20,9 % jämfört med 17,5 %), nedsatt njurfunktion/njursvikt (16,6 % jämfört med 12,1 %) och hypotension (17,1 % jämfört med 12,6 %) observerades i aliskirengruppen jämfört med placebo och var högre hos patienter med diabetes.

Effekterna av aliskiren på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande okända.

Det finns för närvarande inga data tillgängliga på långtidseffekter av aliskiren hos patienter med hjärtsvikt.

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasilamlo hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen.

De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskelceller är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på dP/dt eller på vänsterkammarens slutdiastoliska tryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet till intakta djur och människor, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare till människa.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människa. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Användning hos patienter med hypertoni

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärlssjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammerhypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90-1,07), $p=0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett kombinerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25-1,52) $p<0,001$). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling jämfört med klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89-1,02), $p=0,20$.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rasilamlo, för alla grupper av den pediatrika populationen för essentiell hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fetthinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Vid steady-state minskar måltider med lågt fetthinnehåll C_{max} med 76 % och $AUC_{0-\tau}$ med 67 % bland hypertonipatienter. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång om dagen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Transportörer

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittlig plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en ~2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max} . Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad. De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Pediatrik population

I en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva pediatrika patienter i åldrarna 6 till 17 år som gavs dagliga doser aliskiren 2 mg/kg eller 6 mg/kg administrerade som granulat (3,125 mg/tablett), var de farmakokinetiska parametrarna likvärdiga de som sågs hos vuxna. Resultatet av denna studie tyder inte på att ålder, kroppsvikt eller kön har någon signifikant effekt på systemisk exponering av aliskiren (se avsnitt 4.2).

Resultat från en in vitro MDR1 studie på human vävnad visade på ett ålders- och vävnadsberoende mönster vid utvecklingen av MDR1 (P-gp) transportören. En stor interindividuell variabilitet i nivån av mRNA-uttryck observerades (upp till 600 gånger). Uttrycket av MDR1 mRNA i levern var statistiskt signifikant lägre i prover från foster, nyfödda barn och spädbarn upp till 23 månader.

Den ålder vid vilken transportörsystemet är färdigutvecklat kan inte fastställas. Det finns en risk för överexponering av aliskiren hos barn med outvecklat MDR1 (P-gp)-system (se "Transportörer" ovan och avsnitt 4.2, 4.4 och 5.3).

Amlodipin

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande amlodipin binds till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till inaktiva metaboliter. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av metaboliterna utsöndras i urin.

Amlodipins eliminering från plasma är bifasisk, med en terminal halveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar.

Linjäritet

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska dosintervallet mellan 5 mg och 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Efter oral administrering av Rasilamlo är mediantiden till maximal plasmakoncentration 3 timmar för aliskiren och 8 timmar för amlodipin. Hastighet och omfattning av absorptionen av Rasilamlo är i fastande likvärdig den för aliskiren och amlodipin när dessa ges som enskild monoterapi. En bioekvivalensstudie under förhållanden som motsvarar en lätt måltid har inte gjorts för Rasilamlo.

Resultaten från en studie över födans påverkan där man använde en normal måltid med hög fetthalt tillsammans med kombinationstabletten 300 mg/10 mg, visade att födointag minskade hastigheten och omfattningen av upptaget av aliskiren i kombinationstabletten i samma grad som då aliskiren gavs som monoterapi. Liksom för monoterapi hade föda ingen påverkan på amlodipins farmakokinetik i den fasta kombinationstabletten.

Egenskaper hos patienterna

Aliskiren

Aliskiren är effektivt vid behandling en gång om dagen av vuxna hypertoniker, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

AUC är 50 % högre hos äldre patienter (> 65 år) än hos yngre försökspersoner. Kön, vikt och etniskt ursprung har ingen klinisk relevant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren.

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 gånger och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av aliskiren krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Aliskiren rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion.

Amlodipin

Tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos äldre och yngre patienter. Clearance av amlodipin tenderar att sänkas, vilket leder till ökning av AUC och halveringstid hos äldre patienter. Ökning av AUC och halveringstid hos patienter med hjärtsvikt var som väntat för dessa patienters åldersgrupp i denna studie (se avsnitt 4.4).

En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 barn med hypertoni i åldrarna 1 till 17 år (med 34 patienter i åldern 6 till 12 år och 28 patienter i åldern 13 till 17 år) som fick en amlodipindos på mellan 1,25 och 20 mg antingen en eller två gånger dagligen. Hos barn från 6 till 12 år och hos ungdomar mellan 13-17 års ålder var den typiska orala clearencen (CL/F) 22,5 respektive 27,4 l/hr hos män och 16,4 respektive 21,3 l/hr hos kvinnor. En stor variation observerades i exponeringen mellan individer. Uppgifter som har rapporterats hos barn under 6 års ålder är begränsade.

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion.

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leverinsufficiens har minskad clearance av amlodipin med åtföljande ökning av AUC med cirka 40-60 %. Försiktighet ska därför iaktas för patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aliskiren

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råttor och i en 6-månaders studie på transgena möss. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cektalt adenokarcinom har noterats hos råttor vid en dos på 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människa vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råttor.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råttor.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag till råttor eller 100 mg/kg/dag till kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkad hos råttor vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna till råttor och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

Juvenila djurstudier

En toxicitetsstudie med upprepad dosering utfördes på juvenila råttor 8 dagar efter födseln under 4 veckor med en dosering av aliskiren på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Hög akut mortalitet (inom några timmar) och svår morbiditet observerades vid 100 och 300 mg/kg/dag (2,3 och 6,8 gånger den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) på basis av mg/m² vid antagande en vuxen patient på 60 kg) utan fastställd dödsorsak och som inträffade utan tecken eller prodromalsymtom. Kvoten mellan dödlig dos 100 mg/kg/dag och nivån utan observerade biverkningar (NOAEL) vid 30 mg/kg/dag var oväntat låg.

En annan toxicitetsstudie med upprepad dosering utfördes på juvenila råttor 14 dagar efter födseln under 8 veckor med dosering av aliskiren 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Fördröjd mortalitet observerades vid 300 mg/kg/dag (8,5 gånger MRHD på basis av mg/m² vid antagande en vuxen patient på 60 kg) utan fastställd dödsorsak.

Hos de överlevande juvenila råttorna observerades inga effekter på beteende eller reproduktiv förmåga.

Exponering av aliskiren i plasma (AUC) hos råttor som var 8 dagar gamla var nästan 4 gånger högre än hos råttor som var 14 dagar gamla vid 100 mg/kg/dag. Exponering av aliskiren i plasma hos råttor som var 14 dagar gamla var mellan 85 och 387 gånger högre än hos råttor som var 64 dagar gamla.

En singeldosstudie utfördes hos juvenila råttor 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dagar efter födseln. Ingen mortalitet eller signifikant toxicitet observerades. Exponeringen i plasma var ungefär 100 gånger högre hos råttor som var 14 dagar gamla och 3 gånger högre hos råttor som var 21 dagar gamla jämfört med vuxna råttor.

En mekanistisk studie utfördes för att undersöka sambandet mellan ålder, exponering av aliskiren och utveckling av MDR1 och OATP2 uttryck hos råttor. Resultatet visade att förändringar i utveckling vid exponering av aliskiren korrelerade med utvecklingen av transportörer i tunntarm, lever, njurar och hjärna under ontogenesen.

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos råttor i åldrarna 8 till 28 dagar efter intravenös administrering av aliskiren 3 mg/kg. Ökningen av clearance för aliskiren var åldersberoende. Clearance hos råttor som var 8 eller 14 dagar gamla var samma, men vid dessa åldrar var clearance endast cirka 23 % av clearance hos råttor som var 21 dagar gamla och 16 % av clearance hos råttor som var 28 dagar gamla.

Dessa studier visar att en överdriven exponering (>400 gånger högre hos 8 dagar gamla råttor jämfört med vuxna råttor) och hög akut toxicitet hos juvenila råttor orsakas av outvecklat MDR1, vilket tyder på att hos pediatrika patienter med outvecklat MDR1 finns en risk för överexponering av aliskiren (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Amlodipin

Säkerhetsdata för amlodipin är väl etablerade såväl kliniskt som icke-kliniskt.

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råtta och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermater och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

Rasilamlo

I prekliniska säkerhetsstudier på råttor visades att kombinationen av aliskiren och amlodipin tolereras väl. Resultaten från orala toxicitetsstudier under 2 och 13 veckor hos råttor överensstämde med resultaten för aliskiren och amlodipin när båda de aktiva substanserna ges var för sig. Man fann ingen ny toxicitet eller förvärrade toxiska verkningar som sätts i samband med de båda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Krosprovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk

Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister i PVC/PCTFE – Alu:

18 månader

Blister i PA/Alu/PVC – Alu:

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderblister i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:

Styckeförpackning om 14, 28, 56 eller 98 tabletter

Multiförpackning om 280 tabletter (20 förpackningar x 14)

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:

Styckeförpackning om 30 eller 90 tabletter

Endosförpackning (perforerad endosblister) innehållande 56x1 tabletter

Multiförpackningar med perforerade endosblister innehållande 98x1 tabletter (2 förpackningar innehållande 49x1 tabletter)

Kalenderblister i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:

Styckeförpackning innehållande 14, 28 eller 56 tabletter

Multiförpackningar innehållande 98 tabletter (2 förpackningar x 49) och 280 tabletter (20 förpackningar x 14)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller styrkor att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/029-042

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 april 2011
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 10 mg amlodipin (som besylat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Brungul, konvex, oval tablett med fasad kant, präglad med ”T12” på ena sidan och ”NVR” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasilamlo är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med enbart aliskiren eller amlodipin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av Rasilamlo är en tablett dagligen.

Den antihypertensiva effekten inträder inom 1 vecka och ligger nära maximum efter ungefär 4 veckor. Om blodtrycket fortfarande inte är under kontroll efter 4 till 6 veckors behandling kan dosen titreras upp till maximalt 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosen bör anpassas individuellt och justeras efter hur patienten svarar på behandlingen.

Rasilamlo kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel med undantag för användning i kombination med angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Dosering till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med aliskiren eller amlodipin som monoterapi

Rasilamlo 300 mg/10 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med enbart aliskiren 300 mg eller amlodipin 10 mg, eller med Rasilamlo 150 mg/10 mg eller Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Om biverkningar relaterade till någon av de enskilda komponenterna skulle uppstå vilka kräver dossänkning, kan patienten övergå till Rasilamlo innehållande en lägre dos av denna komponent för att uppnå samma blodtryckssänkande effekt.

Individuell dositering för var och en av de båda komponenterna kan rekommenderas före övergång till den fasta kombinationen. När det är kliniskt lämpligt och i linje med ovan beskrivna dosering kan en direkt övergång från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.4 och 5.2). Rasilamlo rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

Någon dosregim med amlodipin för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Farmakokinetiken för amlodipin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, därför ska försiktighet iaktas då Rasilamlo ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre personer (över 65 år)

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av Rasilamlo hos äldre, särskilt till patienter 75 år eller äldre. Särskild försiktighet ska därför iaktas med dessa patienter. Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos äldre patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Rasilamlo för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Rasilamlo är kontraindicerat hos barn från födseln upp till 2 år och bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år på grund av säkerhetsrisker till följd av överexponering av aliskiren (se avsnitt 4.3, 4.4, 5.2 och 5.3).

Administreringssätt

För oral användning. Tabletterna bör sväljas hela med vatten. Rasilamlo ska tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Samtidigt intag av fruktjuice och/eller drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer) ska undvikas (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra dihydropyridinderivat.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.
- Hereditärt eller idiopatiskt angioödem.
- Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp), och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av Rasilamlo och en ACE-hämmare eller en ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Svår hypotension.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Obstruktion av utflöde från vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.
- Barn från födseln upp till 2 år (se avsnitt 4.2 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om kraftig och ihållande diarré uppstår, bör behandlingen med Rasilamlo avbrytas (se avsnitt 4.8).

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotoni, synkope, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats hos mottagliga individer, särskilt vid kombination av läkemedel som påverkar detta system (se avsnitt 5.1). Dubbel blockad av RAAS genom att kombinera aliskiren med en ACE-hämmare eller en ARB rekommenderas därför inte. Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

Hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, däribland amlodipin, bör användas med försiktighet till patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Det finns inga uppgifter om kardiovaskulär mortalitet och morbiditet för aliskiren hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 5.1).

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt som behandlats med furosemid eller torasemid (se avsnitt 4.5).

Risk för symtomatisk hypotension

Symtomatisk hypotension kan inträffa efter start av behandling med Rasilamlo i följande fall:

- Patienter med markant dehydrering eller patienter med natriumförluster (t.ex. dem som får höga doser av diuretika) eller
- Samtidig användning av aliskiren och andra läkemedel som verkar på RAAS.

Dehydrering eller natriumförlust ska åtgärdas före administrering av Rasilamlo eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning. I kontrollerade korttidsstudier av patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasilamlo var incidensen av hypotoni låg (0,2 %).

Nedsatt njurfunktion

Kliniska studier av aliskiren har inte utförts på hypertoniker med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatininvärde $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinnor och $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos män och/eller uppskattad GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), patienter som tidigare genomgått dialysbehandling eller visat tecken på njursyndrom eller renovaskulär hypertoni. Rasilamlo rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, bör man vara försiktig när Rasilamlo ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Ökningar av kaliumnivån i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökningar kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Försiktighet ska iakttas då Rasilamlo ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som vid andra kärlvidgande medel ska särskild försiktighet iakttas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Rasilamlo på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iakttas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Anafylaktiska reaktioner och angioödem

Anafylaktiska reaktioner har observerats under behandling med aliskiren efter marknadsföringsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion, har angioödem och angioödem-liknande reaktioner observerats när aliskiren administrerades tillsammans med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.8).

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med anlag för överkänslighet.

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om anafylaktiska reaktioner eller angioödem inträffar, ska behandling med Rasilamlo upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Patienterna bör informeras om att rapportera till läkare alla tecken som kan tyda på en allergisk reaktion, speciellt svårigheter i att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar eller tunga. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Pediatrik population

Aliskiren är ett substrat för *P-glykoprotein* (P-gp) och det finns en risk för överexponering av aliskiren hos barn med outvecklat P-gp läkemedelstransportsystem. Den ålder vid vilken transportsystemet är färdigutvecklat kan inte fastställas (se avsnitt 5.2 och 5.3). Därför är Rasilamlo kontraindicerat hos barn från födseln upp till 2 år och bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år.

Begränsad säkerhetsdata finns tillgänglig från en farmakokinetikstudie vid behandling med aliskiren hos 39 hypertensiva barn från 6 år upp till 18 år (se avsnitt 4.8 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner för Rasilamlo

Inga studier av interaktioner med andra läkemedel har utförts på Rasilamlo. I detta avsnitt beskrivs därför de enskilda aktiva substansernas kända interaktioner med andra läkemedel.

Samtidig administrering av aliskiren och amlodipin medförde inga betydelsefulla skillnader i farmakokinetisk exponering (AUC) vid steady state och maximal koncentration (C_{\max}) för någondera komponenten hos friska frivilliga försökspersoner.

Information om interaktioner för aliskiren

Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)

- *Kraftiga hämmare av P-gp*

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{\max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{\max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Inte rekommenderat (se avsnitt 4.2)

- *Fruktjuice och drycker som innehåller växtextrakt*

Intag av fruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{\max} för aliskiren. Samtidigt intag av grapefruktjuice med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Samtidigt intag av apelsin- eller äppeljuice med aliskiren 150 mg resulterade i en 62 % respektive 63 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med innehållsämnen i fruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför ska fruktjuice inte tas tillsammans med Rasilamlo, på grund av risken för terapivikt. Effekten på absorptionen av aliskiren hos drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer) har inte undersökts. Däremot är föreningar som potentiellt hämmar organiskt anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren vanligt förekommande i frukt, grönsaker och många andra vegetabiliska produkter. Därför bör drycker som innehåller växtextrakt, inklusive örtteer, inte tas tillsammans med Rasilamlo.

Dubbel blockad av RAAS med aliskiren, ARB eller ACE-hämmare

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Vid samtidig användning krävs försiktighet

- *Interaktioner med P-gp*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren (se avsnitt 5.2). Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade aliskirens biotillgänglighet med omkring 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnadstillsammansättningen i plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

- *Måttliga hämmare av P-gp*

Samtidig behandling med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum*

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillsattningsmedel, saltersättningsmedel som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning av kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttagas.

- *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)*

Liksom andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling med aliskiren och NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av aliskiren med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

- *Furosemid och torasemid*

Oral administrering av aliskiren samtidigt med furosemid hade ingen effekt på aliskirens farmakokinetik men minskade exponeringen för furosemid med 20-30 % (aliskirens effekt på intramuskulärt eller intravenöst administrerat furosemid har inte studerats). Efter upprepade doser furosemid (60 mg/dag) givet tillsammans med aliskiren (300 mg/dag) till patienter med hjärtsvikt minskade natriumutsöndringen i urinen och urinvolymen under de första 4 timmarna med 31 % respektive 24 % jämfört med enbart furosemidbehandling. Medelvikten hos patienter som behandlades med furosemid och samtidigt 300 mg aliskiren (84,6 kg) var högre än vikten hos patienter som behandlades enbart med furosemid (83,4 kg). När furosemid administrerades samtidigt med aliskiren 150 mg/dag noterades mindre förändringar i furosemids farmakokinetik och effekt.

Den kliniska data som finns tillgänglig tyder inte på att högre doser av torasemid användes efter samtidig administrering med aliskiren. Renal utsöndring av torasemid är känd för att medieras av organiska anjontransportörer (AOTs). Aliskiren elimineras till en liten del renalt och endast 0,6% av dosen aliskiren kan återfinnas i urinen efter oral administrering (se avsnitt 5.2). Eftersom aliskiren har visat sig vara ett substrat för den organiska, anjontransporterande polypeptiden 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare) kan aliskiren potentiellt sett minska exponeringen av toresemid i plasma genom att störa absorptionsprocessen.

Övervakning av furosemids eller torasemids effekter vid behandlingsstart och vid justering av furosemid-, torasemid- eller aliskirenterapin rekommenderas därför hos patienter som behandlas med både aliskiren och oralt furosemid eller torasemid för att undvika förändringar i extracellulär vätskevolym och eventuellt situationer med övermängd av vätska (se avsnitt 4.4).

- *Warfarin*

Aliskirens effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

- *Födointag*

Måltider (med ett lågt eller högt fettnnehåll) har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt (se avsnitt 4.2). Tillgängliga kliniska data tyder inte på en additiv effekt av olika typer av livsmedel och/eller drycker. Däremot har inte risken för minskad biotillgänglighet av aliskiren på grund av additiv effekt studerats och kan därför inte uteslutas. Samtidigt intag av aliskiren med fruktjuice eller drycker som innehåller växtextrakt, inklusive örtteer, ska undvikas.

Inga interaktioner

- Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner identifierats.

- Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) ledde till förändrade C_{max}- eller AUC-värden för aliskiren om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och C_{max}-värdena för aliskiren vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.

- Aliskiren kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.

- *CYP450-interaktioner*

Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A. Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmare P-gp (se andra P-gp referenser i avsnitt 4.5).

- *Substrat för eller svaga hämmare av P-gp*

Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %. Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för aliskiren biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för aliskiren.

- *Hämmare av organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare)*

Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med fruktjuice).

Information om interaktioner för amlodipin

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

- CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningarna i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

- CYP3A4-inducerare

Inga data finns tillgängliga om angående effekten av CYP3A4-inducerare på amlodipin. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*) kan ge lägre plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-inducerare.

- Grapefruktjuice

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

- Dantrolen (infusion)

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

- De blodtryckssänkande effekterna av amlodipin ökar den blodtryckssänkande effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel.

- Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

Inga interaktioner

- I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin de farmakokinetiska egenskaperna för atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Läkare som förskriver Rasilamlo ska informera fertila kvinnor om de potentiella riskerna vid graviditet. Övergång till lämplig alternativ hypertoni behandling bör göras innan en planerad graviditet eftersom Rasilamlo inte ska användas av kvinnor som planerar att bli gravida.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råtta eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAAS har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på RAAS, ska aliskiren inte användas under första trimestern av graviditeten och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Säkerheten av amlodipin under graviditet har inte fastställts. Reproduktionsstudier på råttor har inte visat någon toxicitet med undantag för försenad förlossningsdag och utdragen förlossning vid doser 50 gånger större än den maximala rekommenderade dosen för människa (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast när det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig medför större risk för mamman och fostret.

Rasilamlo ska inte användas under den första graviditetstrimestern. Rasilamlo är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Om graviditet konstateras under behandlingen ska Rasilamlo sättas ut så snart som möjligt.

Amning

Det är okänt om aliskiren och/eller amlodipin utsöndras i bröstmjölk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Eftersom information om utsöndring av aliskiren och amlodipin i mjölken hos människa och djur är otillräcklig eller begränsad kan en risk för nyfödda/spädbarn inte uteslutas. Kvinnor som ammar rekommenderas därför inte använda Rasilamlo.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Rasilamlo efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på fertilitet vid användning av Rasilamlo.

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Fertiliteten hos råttor var opåverkad vid aliskirendoser på upp till 250 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste hänsyn tas till att yrsel eller dåsig het emellanåt kan uppträda när man tar Rasilamlo.

Amlodipin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin lider av yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för Rasilamlo, som presenteras nedan, baseras på kliniska studier som utförts på Rasilamlo samt den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna aliskiren och amlodipin. Säkerhetsinformationen för Rasilamlo till patienter 75 år och äldre är begränsad.

De vanligaste biverkningarna för Rasilamlo är hypotoni och perifera ödem. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Rasilamlo (aliskiren och amlodipin) och som är inkluderade i sammanfattningen av biverkningar i tabellform kan uppträda med Rasilamlo.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform:

Biverkningarna redovisas efter frekvens med de vanligaste först. Följande indelning tillämpas: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. De biverkningar som observerats med Rasilamlo eller med monoterapi med en eller båda substanserna är inkluderade i tabellen nedan. För biverkningar som observerats för mer än en substans i en fast doskombination är den högsta frekvensen angiven i tabellen nedan.

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Leukopeni ^{am} , trombocytopeni ^{am}
Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion ^a , överkänslighetsreaktioner ^a
Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner ^{am}
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta	Hyperglykemi ^{am}
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Insomnia ^{am} , humörsvängningar (inklusive ångest) ^{am} , depression ^{am}
Sällsynta	Förvirring ^{am}
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Dåsighet ^{am} , huvudvärk (särskilt i början av behandlingen) ^{am}
Mindre vanliga	Tremor ^{am} , smakstörningar ^{am} , svimning ^{am} , hypoestesi ^{am} , parestesi ^{am}
Mycket sällsynta	Hypertoni ^{am} , perifer neuropati ^{am}
Ögon	
Mindre vanliga	Synrubningar (inklusive dubbelseende) ^{am}
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus ^{am}
Ingen känd frekvens	Vertigo ^a
Hjärtat	
Vanliga	Yrsel ^{a,am} , hjärtklappning ^{a,am} , perifert ödem ^{c,a,am*}
Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt ^{am} , arytm (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer) ^{am}
Blodkärl	
Vanliga	Rodnad ^{am} , hypotoni ^{c,a,am}
Mycket sällsynta	Vaskulit ^{am}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné ^{a,am} , rinit ^{am} , hosta ^{a,am}
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré ^a , magsmärtor ^{am} , illamående ^{a,am}
Mindre vanliga	Kräkningar ^{a,am} , dyspepsi ^{am} , förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning) ^{am} , muntorrhet ^{am}
Mycket sällsynta	Pankreatit ^{am} , gastrit ^{am} , gingival hyperplasi ^{am}
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit ^{a,am} , gulsot ^{a,am} , förhöjda leverenzym (för det mesta förenat med kolestas) ^{am}
Ingen känd frekvens	Leverpåverkan ^{a,**} , leversvikt ^{a,***}

Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive Steven-Johnsons syndrom ^a , toxisk epidermal nekrolys (TEN) ^a , orala slemhinnereaktioner ^a , utslag ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urtikaria ^{a,am} , håravfall ^{am} , purpura ^{am} , pigmentförluster ^{am} , svettning ^{am} , exantem ^{am}
Sällsynta	Angioödem ^a , erytem ^a
Mycket sällsynta	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativ dermatit ^{am} , Stevens-Johnson syndrom ^{am} , Quinckes ödem ^{am} , ljuskänslighet ^{am}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Artralgi ^{a,am} , ankelsvullnad ^{am}
Mindre vanliga	Myalgi ^{am} , muskelkramp ^{am} , ryggvärk ^{am}
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Akut njursvikt ^a , nedsatt njurfunktion ^a , urineringsbesvär ^{am} , nokturi ^{am} , ökad urineringsfrekvens ^{am}
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Impotens ^{am} , gynekomasti ^{am}
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet ^{am}
Mindre vanliga	Bröstmärta ^{am} , svaghet ^{am} , smärta ^{am} , sjukdomskänsla ^{am}
Undersökningar	
Vanliga	Hyperkalemi ^a
Mindre vanliga	Förhöjt leverenzym ^a , viktökning ^{am} , viktminskning ^{am}
Sällsynta	Sänkt hemoglobin ^a , sänkt hematokrit ^a , förhöjt kreatinin ^a
Ingen känd frekvens:	Hyponatremi ^a

^c Biverkningar observerade med Rasilamlo.

^a Biverkningar observerade med monoterapi med aliskiren.

^{am} Biverkningar observerade med monoterapi med amlodipin.

* Perifert ödem är en känd och dosberoende biverkning av amlodipin och har även rapporterats för aliskiren efter försäljningsstarten. Den vanligaste biverkningen av Rasilamlo i kliniska prövningar var perifert ödem, som uppträdde mera sällan eller lika ofta som vid motsvarande amlodipindoser men oftare än med aliskiren.

**Enstaka fall av leverpåverkan med kliniska symtom och labprover som visar på en markant leverfunktionsnedsättning.

***Inklusive ett fall av ”fulminant leversvikt” rapporterad efter marknadsföring, för vilket ett orsakssamband med aliskiren inte kan uteslutas.

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Biverkningar som tidigare rapporterats för en av de ingående komponenterna kan uppträda med Rasilamlo, även om de inte observerats vid kliniska prövningar.

Aliskiren

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem har förekommit vid behandling med aliskiren.

I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller angioödemliknande symtom (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning. Av dessa patienter hade flera tidigare haft angioödem eller angioödemliknande symtom, i vissa fall i samband med administrering av andra läkemedel som man vet orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Efter marknadsföringsgodkännandet, har fall av angioödem och angioödem-liknande reaktioner rapporterats när aliskiren administrerats tillsammans med ACE-hämmare eller ARB.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.4).

Om några tecken som tyder på en överkänslighetsreaktion eller angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) inträffar, ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd

I kontrollerade kliniska prövningar med aliskiren var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laboratorieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade aliskiren inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fast triglycerider, fast glukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedelsprodukter som påverkar RAAS, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Pediatrisk population

Baserat på den begränsade mängden säkerhetsdata erhållen från en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva barn 6-17 år gamla förväntas frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar hos barn vara jämförbar med den man sett hos vuxna. Liksom för andra RAAS blockerare är huvudverket en vanlig biverkan hos barn behandlade med aliskiren.

Amlodipin

Exceptionella fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Erfarenhet från överdosering av Rasilamlo saknas. Det troligaste tecknet på överdosering av Rasilamlo torde vara hypotoni, beroende på aliskirens och amlodipins hypertensiva effekt.

När det gäller aliskiren, torde det vanligaste tecknet på överdosering vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

När det gäller amlodipin, tyder tillgängliga uppgifter på att grov överdosering kan leda till omfattande, svår perifer kärlvidgning och eventuellt reflex takyardi. Markant och förlängd, förmodligen systemisk hypotoni upp till och inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats med amlodipin.

Behandling

Om symtomatisk hypotoni skulle inträffa med Rasilamlo bör stödjande behandling insättas.

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inkluderat frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan vara till hjälp vid återställande av vaskulär kondition och blodtryck, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation för dess användning. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Magsköljning kan ge resultat i vissa fall. Hos friska frivilliga har användningen av kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptions hastigheten av amlodipin.

Eftersom amlodipin är kraftigt proteinbundet är dialys förmodligen inte till nytta.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (< 2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, reninhämmare, ATC-kod: C09XA53.

I Rasilamlo kombineras två antihypertensiva föreningar vars verkningsmekanismer kompletterar varandra för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren hör till klassen direkta reninhämmare medan amlodipin hör till klassen kalciumantagonister.

Rasilamlo

Användningen av en kombinerad behandling med aliskiren och amlodipin grundas på de två läkemedelsprodukternas verkan på olika men kompletterande system som styr blodtrycket. Kalciumkanalblockerare verkar genom att förhindra inflödet av kalcium till kärlväggarnas glatta muskelceller och förhindrar därmed muskelcellskontraktion och vasokonstriktion. Reninhämmare undertrycker reninets enzymatiska aktivitet och blockerar därmed bildandet av angiotensin II, den viktigaste effektormolekylen för renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS). Angiotensin II orsakar vasokonstriktion och återupptag av natrium och vatten. Amlodipin hämmar därmed direkt vasokonstriktion och minskar kärlmotståndet, medan aliskiren genom att kontrollera produktionen av angiotensin II också kan hämma vasokonstriktion men dessutom förändrar vatten/natrium-balansen i riktning mot de nivåer som krävs för ett normalt blodtryck. Den kombinerade verkan av aliskiren och amlodipin på dessa viktiga blodtrycksreglerande faktorer (vasokonstriktion och RAAS-medierade hypertensiva effekter) ger bättre blodtryckssänkande effekt än monoterapi.

Rasilamlo studerades i flera aktiva och placebokontrollerade prövningar som omfattade 5 570 hypertoniker med lätt till måttlig hyperton (diastoliskt blodtryck mellan 90 mmHg och 109 mmHg).

Hos hypertoniker som inte kontrolleras av de ingående komponenterna var för sig, gav administrering av Rasilamlo en gång dagligen dosberoende, kliniskt betydelsefull sänkning av såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck.

När det ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av antingen aliskiren eller amlodipin, ger Rasilamlo större blodtryckssänkning efter en veckas behandling än de ingående komponenterna var för sig och en nära maximal effekt uppnås efter fyra veckors behandling.

I en studie av 820 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med aliskiren 300 mg gav kombinationen aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg en sänkning av genomsnittligt systoliskt/diastoliskt blodtryck med 18,0/13,1 mmHg, vilket var signifikant mer än aliskiren 300 mg som monoterapi. Doskombinationen 300 mg/5 mg gav också statistiskt signifikant större blodtryckssänkning än aliskiren 300 mg som monoterapi. I en subgrupp av 584 patienter, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin ytterligare systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 7,9/4,8 mmHg och 11,7/7,7 mmHg för styrkorna 300 mg/5 mg respektive 300 mg/10 mg jämfört med aliskiren 300 mg (undergruppen består av patienter utan avvikande värden, som definieras som skillnad i systoliskt blodtryck (SBP) \geq 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

I en studie av 847 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med amlodipin 10 mg gav kombinationen aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg och 300 mg/10 mg en sänkning av genomsnittligt systoliskt/diastoliskt blodtryck med 11,0/9,0 mmHg respektive 14,4/11,0 mmHg, vilket var statistiskt mer än amlodipin 10 mg som monoterapi. En subgrupp på 549 patienter, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin skapat systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 4,0/2,2 mmHg och 7,6/4,7 mmHg för styrkorna 150 mg/10 mg respektive 300 mg/10 mg jämfört med amlodipin 10 mg (undergruppen består av patienter utan avvikande värden, som definieras som skillnad i systoliskt blodtryck (SBP) \geq 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

I en annan studie av 545 randomiserade patienter som inte svarat adekvat på behandling med 5 mg amlodipin, gav kombinationen aliskiren/amlodipin 150 mg/5 mg större blodtryckssänkning än för de patienter som stod kvar på amlodipin 5 mg.

I en 8-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, faktoriell studie med parallella grupper med 1 688 randomiserade patienter med mild till måttlig hypertoni, gav behandling med Rasilamlo i doser från 150 mg/5 mg till 300 mg/10 mg dosberoende, kliniskt betydelsefull genomsnittlig blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) på mellan 20,6/14,0 mmHg respektive 23,9/16,5 mmHg, jämfört med 15,4/10,2 mmHg för aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg för amlodipin 10 mg och 6,8/5,4 mmHg för placebo i en population av patienter med ett genomsnittligt utgångsvärde blodtryck 157,3/99,7 mmHg. Dessa var statistiskt signifikanta jämfört med placebo och aliskiren för alla doser. Dessa blodtryckssänkningar med kombinationen bibehölls under hela 24-timmars dosintervallet. I en subgrupp av 1 069 patienter, gav Rasilamlo en genomsnittlig blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) på mellan 20,6/13,6 mmHg och 24,2/17,3 mmHg (undergrupp av patienter utan avvikande värden, som definieras som systoliskt blodtryck (SBP) \geq 10 mmHg som utgångs- eller slutvärde).

Säkerheten för Rasilamlo har utvärderats i studier på upp till ett års duration.

Rasilamlos effekt på mortalitet av alla orsaker samt kardiovaskulär mortalitet och på kardiovaskulär morbiditet och skador på målorganen är ännu okänd.

Rasilamlo har getts till över 2 800 patienter i avslutade kliniska prövningar, varav 372 patienter behandlades under ett år eller längre. Behandling med Rasilamlo i doser på upp till 300 mg/10 mg hade en total biverkningsincidens som var jämförbar med de ingående komponenterna administrerade som monoterapi. Biverkningsincidensen visade inget samband med kön, ålder, BMI eller etnisk tillhörighet. Inga nya biverkningar uppträdde specifikt vid behandling med Rasilamlo, som låg utanför de kända biverkningarna av de ingående komponenterna administrerade som monoterapi. I en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie av 1 688 patienter med lätt eller måttlig hypertoni, avbröts behandlingen på grund av en klinisk biverkning hos 1,7 % av patienterna som fick Rasilamlo och 1,5 % av patienterna som fick placebo.

Aliskiren

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant.

Genom hämning av enzymet renin, hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedelsprodukter som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva läkemedelsprodukter. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Aliskiren har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av aliskiren i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva läkemedelsprodukter, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte aliskiren 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 14,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där aliskiren har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Aliskiren inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva äldre (≥ 65 år) och gamla patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvens har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med aliskiren ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (< 1 %) vid kombinationsbehandling med andra hypertensiva läkemedelsprodukter. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, gav inte tillägg av aliskiren till en standardbehandling någon fördel jämfört med placebo, med avseende på ventrikulär remodelering, bedömd främst av slutlig, systolisk vänsterkammarmått.

Den kombinerade graden av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivning vid plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Emellertid hos patienter som får aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotension och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR < 60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. De finala studieresultaten indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,097 till förmån för placebo (95,4 % -igt konfidensintervall: 0,987, 1,218, 2-sidigt $p=0,0787$). Dessutom, observerades en ökad förekomst av biverkningar med aliskiren jämfört med placebo (38,2 % mot 30,3 %). Mer specifikt sågs en ökad förekomst av nedsatt njurfunktion (14,5 % mot 12,4 %), hyperkalemi (39,1 % mot 29,0 %), händelser relaterade till hypotension (19,9 % mot 16,3 %) och stroke (adjudikerat effektmått) (3,4 % mot 2,7 %). Den ökande förekomsten av stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Aliskiren 150 mg (ökat till 300 mg om tolererat) tillagt till standardbehandling utvärderades i en dubbelblind placebokontrollerad randomiserad studie på 1 639 patienter med nedsatt vänsterkammerfraktion som var inlagda på sjukhus för en episod av akut hjärtsvikt (NYHA klass III-IV) och som var hemodynamiskt stabila vid studiestart. Den primära effektvariabeln var kardiovaskulär död eller återinläggning på sjukhus pga hjärtsvikt inom 6 månader. Sekundära effektvariabler utvärderades inom 12 månader.

Studien visade inte någon nytta för aliskiren i tillägg till standardbehandling vid akut hjärtsvikt med en ökad risk för kardiovaskulära händelser hos patienter med diabetes mellitus. Studieresultat visade en icke-signifikant effekt för aliskiren med en riskkvot på 0,92 (95 %-igt konfidensintervall: 0,76-1,12, $p=0,41$, aliskiren jämfört med placebo). Skillnader i behandlingseffekt på totalmortalitet inom 12 månader rapporterades för aliskiren beroende på förekomst av diabetes mellitus. I subgruppen med patienter med diabetes mellitus var riskkvoten 1,64 till fördel för placebo (95 %-igt konfidensintervall: 1,15-2,33) medan riskkvoten i subgruppen med patienter med diabetes var 0,69 till fördel för aliskiren (95 %-igt konfidensintervall: 0,50-0,94); p -värde för interaktion = 0,0003. En ökad incidens av hyperkalemi (20,9 % jämfört med 17,5 %), nedsatt njurfunktion/njursvikt (16,6 % jämfört med 12,1 %) och hypotension (17,1 % jämfört med 12,6 %) observerades i aliskirengruppen jämfört med placebo och var högre hos patienter med diabetes.

Effekterna av aliskiren på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande okända.

Det finns för närvarande inga data tillgängliga på långtidseffekter av aliskiren hos patienter med hjärtsvikt.

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasilamlo hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen.

De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskelceller är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på dP/dt eller på vänsterkammarens slutdiastoliska tryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet till intakta djur och människor, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare till människa.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människa. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Användning hos patienter med hypertoni

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärlssjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammahypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90-1,07), $p=0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett kombinerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25-1,52) $p<0,001$). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling jämfört med klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89-1,02), $p=0,20$.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rasilamlo, för alla grupper av den pediatrika populationen för essentiell hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fetthinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Vid steady-state minskar måltider med lågt fetthinnehåll C_{max} med 76 % och $AUC_{0-\tau}$ med 67 % bland hypertonipatienter. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång om dagen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Transportörer

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittlig plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en ~2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max} . Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad. De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva pediatrika patienter i åldrarna 6 till 17 år som gavs dagliga doser aliskiren 2 mg/kg eller 6 mg/kg administrerade som granulat (3,125 mg/tablett), var de farmakokinetiska parametrarna likvärdiga de som sågs hos vuxna. Resultatet av denna studie tyder inte på att ålder, kroppsvikt eller kön har någon signifikant effekt på systemisk exponering av aliskiren (se avsnitt 4.2).

Resultat från en in vitro MDR1 studie på human vävnad visade på ett ålders- och vävnadsberoende mönster vid utvecklingen av MDR1 (P-gp) transportören. En stor interindividuell variabilitet i nivån av mRNA-uttryck observerades (upp till 600 gånger). Uttrycket av MDR1 mRNA i levern var statistiskt signifikant lägre i prover från foster, nyfödda barn och spädbarn upp till 23 månader.

Den ålder vid vilken transportörsystemet är färdigutvecklat kan inte fastställas. Det finns en risk för överexponering av aliskiren hos barn med outvecklat MDR1 (P-gp)-system (se "Transportörer" ovan och avsnitt 4.2, 4.4 och 5.3).

Amlodipin

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande amlodipin binds till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till inaktiva metaboliter. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av metaboliterna utsöndras i urin.

Amlodipins eliminering från plasma är bifasisk, med en terminal halveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar.

Linjäritet

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska dosintervallet mellan 5 mg och 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Efter oral administrering av Rasilamlo är mediantiden till maximal plasmakoncentration 3 timmar för aliskiren och 8 timmar för amlodipin. Hastighet och omfattning av absorptionen av Rasilamlo är i fastande likvärdig den för aliskiren och amlodipin när dessa ges som enskild monoterapi. En bioekvivalensstudie under förhållanden som motsvarar en lätt måltid har inte gjorts för Rasilamlo.

Resultaten från en studie över födans påverkan där man använde en normal måltid med hög fetthalt tillsammans med kombinationstabletten 300 mg/10 mg, visade att födointag minskade hastigheten och omfattningen av upptaget av aliskiren i kombinationstabletten i samma grad som då aliskiren gavs som monoterapi. Liksom för monoterapi hade föda ingen påverkan på amlodipins farmakokinetik i den fasta kombinationstabletten.

Egenskaper hos patienterna

Aliskiren

Aliskiren är effektivt vid behandling en gång om dagen av vuxna hypertoniker, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

AUC är 50 % högre hos äldre patienter (> 65 år) än hos yngre försökspersoner. Kön, vikt och etniskt ursprung har ingen klinisk relevant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren.

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 gånger och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av aliskiren krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Aliskiren rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion.

Amlodipin

Tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos äldre och yngre patienter. Clearance av amlodipin tenderar att sänkas, vilket leder till ökning av AUC och halveringstid hos äldre patienter. Ökning av AUC och halveringstid hos patienter med hjärtsvikt var som väntat för dessa patienters åldersgrupp i denna studie (se avsnitt 4.4).

En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 barn med hypertoni i åldrarna 1 till 17 år (med 34 patienter i åldern 6 till 12 år och 28 patienter i åldern 13 till 17 år) som fick en amlodipindos på mellan 1,25 och 20 mg antingen en eller två gånger dagligen. Hos barn från 6 till 12 år och hos ungdomar mellan 13-17 års ålder var den typiska orala clearencen (CL/F) 22,5 respektive 27,4 l/hr hos män och 16,4 respektive 21,3 l/hr hos kvinnor. En stor variation observerades i exponeringen mellan individer. Uppgifter som har rapporterats hos barn under 6 års ålder är begränsade.

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion.

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leverinsufficiens har minskad clearance av amlodipin med åtföljande ökning av AUC med cirka 40-60 %. Försiktighet ska därför iaktas för patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aliskiren

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råttor och i en 6-månaders studie på transgena möss. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cekat adenokarcinom har noterats hos råttor vid en dos på 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människa vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9–11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råttor.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råttor.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag till råttor eller 100 mg/kg/dag till kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkad hos råttor vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna till råttor och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

Juvenila djurstudier

En toxicitetsstudie med upprepad dosering utfördes på juvenila råttor 8 dagar efter födseln under 4 veckor med en dosering av aliskiren på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Hög akut mortalitet (inom några timmar) och svår morbiditet observerades vid 100 och 300 mg/kg/dag (2,3 och 6,8 gånger den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) på basis av mg/m² vid antagande en vuxen patient på 60 kg) utan fastställd dödsorsak och som inträffade utan tecken eller prodromalsymtom. Kvoten mellan dödlig dos 100 mg/kg/dag och nivån utan observerade biverkningar (NOAEL) vid 30 mg/kg/dag var oväntat låg.

En annan toxicitetsstudie med upprepad dosering utfördes på juvenila råttor 14 dagar efter födseln under 8 veckor med dosering av aliskiren 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Fördröjd mortalitet observerades vid 300 mg/kg/dag (8,5 gånger MRHD på basis av mg/m² vid antagande en vuxen patient på 60 kg) utan fastställd dödsorsak.

Hos de överlevande juvenila råttorna observerades inga effekter på beteende eller reproduktiv förmåga.

Exponering av aliskiren i plasma (AUC) hos råttor som var 8 dagar gamla var nästan 4 gånger högre än hos råttor som var 14 dagar gamla vid 100 mg/kg/dag. Exponering av aliskiren i plasma hos råttor som var 14 dagar gamla var mellan 85 och 387 gånger högre än hos råttor som var 64 dagar gamla.

En singeldosstudie utfördes hos juvenila råttor 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dagar efter födseln. Ingen mortalitet eller signifikant toxicitet observerades. Exponeringen i plasma var ungefär 100 gånger högre hos råttor som var 14 dagar gamla och 3 gånger högre hos råttor som var 21 dagar gamla jämfört med vuxna råttor.

En mekanistisk studie utfördes för att undersöka sambandet mellan ålder, exponering av aliskiren och utveckling av MDR1 och OATP2 uttryck hos råttor. Resultatet visade att förändringar i utveckling vid exponering av aliskiren korrelerade med utvecklingen av transportörer i tunntarm, lever, njurar och hjärna under ontogenesen.

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos råttor i åldrarna 8 till 28 dagar efter intravenös administrering av aliskiren 3 mg/kg. Ökningen av clearance för aliskiren var åldersberoende. Clearance hos råttor som var 8 eller 14 dagar gamla var samma, men vid dessa åldrar var clearance endast cirka 23 % av clearance hos råttor som var 21 dagar gamla och 16 % av clearance hos råttor som var 28 dagar gamla.

Dessa studier visar att en överdriven exponering (>400 gånger högre hos 8 dagar gamla råttor jämfört med vuxna råttor) och hög akut toxicitet hos juvenila råttor orsakas av outvecklat MDR1, vilket tyder på att hos pediatrika patienter med outvecklat MDR1 finns en risk för överexponering av aliskiren (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Amlodipin

Säkerhetsdata för amlodipin är väl etablerade såväl kliniskt som icke-kliniskt.

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

Rasilamlo

I prekliniska säkerhetsstudier på råttor visades att kombinationen av aliskiren och amlodipin tolereras väl. Resultaten från orala toxicitetsstudier under 2 och 13 veckor hos råttor överensstämde med resultaten för aliskiren och amlodipin när båda de aktiva substanserna ges var för sig. Man fann ingen ny toxicitet eller förvärrade toxiska verkningar som sätts i samband med de båda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Krosprovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol

Talk

Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister i PVC/PCTFE – Alu:

18 månader

Blister i PA/Alu/PVC – Alu:

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderblister i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:

Styckeförpackning om 14, 28, 56 eller 98 tabletter

Multiförpackning om 280 tabletter (20 förpackningar x 14)

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:

Styckeförpackning om 30 eller 90 tabletter

Endosförpackning (perforerad endosblister) innehållande 56x1 tabletter

Multiförpackningar med perforerade endosblister innehållande 98x1 tabletter (2 förpackningar innehållande 49x1 tabletter)

Kalenderblister i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:

Styckeförpackning innehållande 14, 28 eller 56 tabletter

Multiförpackningar innehållande 98 tabletter (2 förpackningar x 49) och 280 tabletter (20 förpackningar x 14)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller styrkor att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/043-056

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 april 2011
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING/KARTONG FÖR ENDOSFÖRPACKNING (perforerad endosblister)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIVA(A) SUBSTANSER

En tablett innehåller 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56x1 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/001	14 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/010	14 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/002	28 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/011	28 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/003	30 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/004	56 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/012	56 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/007	56x1 tabletter (PVC/PCTFE-endosblistert)
EU/1/11/686/005	90 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/006	98 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 x 1 tabletter.
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln för användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/013	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/686/008	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblister)
EU/1/11/686/009	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/686/014	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC-blister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar x 49).
Multipack innehållande 280 tabletter (20 förpackningar x 14).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/013	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-bliester)
EU/1/11/686/008	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosbliester)
EU/1/11/686/009	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE-bliester)
EU/1/11/686/014	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC-bliester)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasilamlo 150 mg/5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)
ENDAST KALENDERBLISTER**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAD ENDOSBLISTER (PCTFE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR STYCKEFÖRRPACKNING/KARTONG FÖR ENDOSFÖRPACKNING (perforerad endosblister)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIVA(A) SUBSTANSER

En tablett innehåller 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56x1 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/015	14 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/024	14 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/016	28 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/025	28 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/017	30 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/018	56 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/026	56 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/021	56x1 tabletter (PVC/PCTFE-endosblistert)
EU/1/11/686/019	90 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/020	98 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 x 1 tabletter.
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln för användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/027	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/686/022	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblister)
EU/1/11/686/023	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/686/028	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC-blister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar x 49).
Multipack innehållande 280 tabletter (20 förpackningar x 14).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/027	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-bliester)
EU/1/11/686/022	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosbliester)
EU/1/11/686/023	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE-bliester)
EU/1/11/686/028	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC-bliester)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasilamlo 150 mg/10 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)
ENDAST KALENDERBLISTER**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAD ENDOSBLISTER (PCTFE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**KARTONG FÖR STYCKEFÖRRPACKNING/KARTONG FÖR ENDOSFÖRPACKNING
(perforerad endosblister)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIVA(A) SUBSTANSER

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56x1 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/029	14 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/038	14 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/030	28 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/039	28 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/031	30 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/032	56 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/040	56 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/035	56x1 tabletter (PVC/PCTFE-endosblistert)
EU/1/11/686/033	90 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/034	98 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 x 1 tabletter.
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln för användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/041	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/686/036	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblister)
EU/1/11/686/037	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/686/042	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC-blister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar x 49).
Multipack innehållande 280 tabletter (20 förpackningar x 14).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/041	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-bliester)
EU/1/11/686/036	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosbliester)
EU/1/11/686/037	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE-bliester)
EU/1/11/686/042	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC-bliester)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasilamlo 300 mg/5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)
ENDAST KALENDERBLISTER**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAD ENDOSBLISTER (PCTFE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR STYCKEFÖRRPACKNING/KARTONG FÖR ENDOSFÖRPACKNING (perforerad endosblister)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIVA(A) SUBSTANSER

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylate).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56x1 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/043	14 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/052	14 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/044	28 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/053	28 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/045	30 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/046	56 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/054	56 tabletter (PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/686/049	56x1 tabletter (PVC/PCTFE-endosblistert)
EU/1/11/686/047	90 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)
EU/1/11/686/048	98 tabletter (PVC/PCTFE-blistert)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylate).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 x 1 tabletter.
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln för användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/055	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/686/050	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblister)
EU/1/11/686/051	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/686/056	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC-blister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat) och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylate).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar x 49).
Multipack innehållande 280 tabletter (20 förpackningar x 14).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/686/055	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-bliester)
EU/1/11/686/050	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosbliester)
EU/1/11/686/051	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE-bliester)
EU/1/11/686/056	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC-bliester)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasilamlo 300 mg/10 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)
ENDAST KALENDERBLISTER**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAD ENDOSBLISTER (PCTFE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rasilamlo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rasilamlo
3. Hur du tar Rasilamlo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rasilamlo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rasilamlo är och vad det används för

Vad Rasilamlo är

Rasilamlo innehåller två aktiva ämnen, aliskiren och amlodipin. Båda dessa bidrar till att sänka ett högt blodtryck (hypertoni).

Aliskiren är en reninhämmare. Den minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av och blodtrycket sänks.

Amlodipin tillhör läkemedelsklassen kalciumkanalblockerare, som bidrar till att sänka ett högt blodtryck. Amlodipin gör att blodkärlen vidgas och slappnar av och därmed sänks blodtrycket.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och blodkärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna skadas och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för att få dessa sjukdomar.

Vad Rasilamlo används för

Rasilamlo används för att behandla högt blodtryck hos vuxna patienter vars blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med enbart aliskiren eller amlodipin.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rasilamlo

Ta inte Rasilamlo:

- om du är allergisk mot aliskiren eller amlodipin, mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot andra läkemedel av dihydropyridintyp (s.k. kalciumkanalblockerare). om du har haft följande former av angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga):
 - angioödem när du tar aliskiren
 - ärftligt angioödem
 - angioödem utan känd orsak
- under de sista sex månaderna av graviditeten
- om du tar något av följande läkemedel
 - ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning, eller för andra åkommor t.ex. reumatoid artrit eller atopisk dermatit)
 - itrakonazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner)
 - kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytmen)
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med någon av följande läkemedelsgrupper som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” t.ex. enalapril, lisinopril, ramipril.eller
 - en ”angiotensin II-receptorblockerare” t.ex. valsartan, telmisartan, irbesartan.
- om patienten är yngre än 2 år
- om du har mycket lågt blodtryck
- om du lider av chock, inklusive kardiogen chock
- om du har en förträngning i aortahjärtklaffen (aortastenosis)
- om du har hjärtsvikt efter en akut hjärtinfarkt.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, ta inte Rasilamlo utan fråga läkare om råd.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rasilamlo:

- om du har diarré eller kräkningar, eller om du tar ett diuretikum (vattendrivande läkemedel som ökar mängden urin som produceras i kroppen)
- om du redan har upplevt angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga). Sluta ta Rasilamlo om detta händer och kontakta din läkare.
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” t.ex. enalapril, lisinopril, ramipril.eller
 - en ”angiotensin II-receptorblockerare” t.ex. valsartan, telmisartan, irbesartan.
- om du har diabetes (högt blodsocker)
- om du har problem med hjärtat
- om du står på saltreducerad kost
- om urinflödet har minskat markant under 24 timmar eller mer och/eller om du har allvarliga njurproblem (som t.ex. kräver dialys) eller om du har en förträngning eller stopp i de blodkärl som förser dina njurar med blod
- om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att noggrant beakta om Rasilamlo är lämplig för dig och kan vilja monitorera dig noggrant
- om du har leverproblem (nedsatt leverfunktion)
- om du har njurartärstenos (förträngning av blodkärlen som leder blod till en eller båda njurarna)
- om du har allvarlig hjärtsvikt (en typ av hjärtsjukdom där hjärtat inte kan pumpa runt tillräckligt med blod i kroppen).

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Rasilamlo”.

Barn och ungdomar

Rasilamlo är avsett för användning hos vuxna.

Rasilamlo ska inte användas hos barn från födseln upp till 2 år. Det bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år och är inte rekommenderat för användning hos barn och ungdomar från 6 år upp till 18 år.

Äldre personer

Hos majoriteten av patienter som är 65 år eller äldre, visade en dos på 300 mg aliskiren inte på ytterligare fördel för att minska blodtrycket jämfört med en dos på 150 mg.

Andra läkemedel och Rasilamlo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkaren om du använder något av följande läkemedel:

- en ”angiotensin II-receptorblockerare” eller en ACE-hämmare (se även information under rubrikerna ”Ta inte Rasilamlo” och ”Varningar och försiktighet”).
- läkemedel för att sänka blodtrycket, diuretika (läkemedel som ökar urinmängden), särskilt kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, eller heparin
- ketokonazol, ett läkemedel för behandling av svampinfektioner
- verapamil, ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller för behandling av angina pectoris
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, som är antibiotika som används vid infektioner
- amiodaron, ett läkemedel för behandling av onormal hjärtrytm
- atorvastatin, ett läkemedel för behandling av högt kolesterolvärde
- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader).
- anti epileptika (t.ex. karbamazepin, fenofarbital, fenytoin, fosfenytoin eller primidon)
- rifampicin, ett läkemedel för att förhindra eller behandla infektioner
- johannesört (*hypericum perforatum*), ett växtpreparat som används för att höja sinnesstämningen
- vissa typer av smärtstillande medel som kallas icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (används speciellt till patienter över 65 år)
- diltiazem, ett läkemedel för behandling av hjärtproblem
- ritonavir, ett läkemedel för behandling av virusinfektioner.

Din läkare kan behöva ändra doseringen och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar något av följande läkemedel:

- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller ”vattendrivande” läkemedel, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader)
- vissa läkemedel mot infektioner, till exempel ketokonazol.

Rasilamlo med mat och dryck

Du ska undvika att ta detta läkemedel tillsammans med fruktjuice och/eller drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer).

Graviditet

Ta inte detta läkemedel om du är gravid (se avsnitt Ta inte Rasilamlo). Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel, sluta omedelbart och tala med din läkare. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Rasilamlo före graviditet och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig istället för Rasilamlo. Rasilamlo är inte rekommenderat i början av graviditeten, och ska inte användas under de sista 6 månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Rasilamlo rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Amlodipin, en av de aktiva substanserna i Rasilamlo kan få dig att känna dig yr och dåsig. Om du känner sådana symtom ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Rasilamlo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar och ta inte mer än den rekommenderade dosen. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den normala dosen av Rasilamlo är en tablett om dagen.

Effekt på blodtrycket märks inom 1 vecka och maximal effekt nås efter cirka 4 veckor. Om ditt blodtryck inte är under kontroll efter 4 till 6 veckor kan läkaren behöva justera dosen.

Administreringssätt

Svälj tabletten hel med lite vatten. Du ska ta detta läkemedel tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska undvika att ta detta läkemedel tillsammans med fruktjuice och/eller drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer). Under din behandling kan läkaren justera din dos beroende på ditt blodtryckssvar.

Om du har tagit för stor mängd av Rasilamlo

Om du av misstag har tagit för många tabletter av Rasilamlo, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Rasilamlo

Om du glömmet att ta en dos av detta läkemedel, ta tabletten så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om du dagen efter kommer på att du glömt dosen ska du bara ta nästa dos i vanlig tid. **Ta inte** dubbel dos (två tabletter samtidigt) för att kompensera för glömd tablett.

Sluta inte ta din medicin, även om du känner dig bra, såvida inte din läkare säger till dig att göra det.

Personer med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök, även om du känner dig bra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Svimning eller yrsel på grund av lågt blodtryck kan inträffa i början av behandlingen med Rasilamlo. Berätta **omedelbart** för din läkare om du får dessa symtom.

Liksom alla kombinationer med två aktiva substanser kan biverkningarna bero på de ingående komponenterna var för sig. De biverkningar som tidigare rapporterats med en av de två aktiva substanserna (aliskiren och amlodipin) i Rasilamlo och som anges nedan kan förekomma med Rasilamlo.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga:

Ett fåtal patienter har upplevt dessa biverkningar. **Om något av följande inträffar, tala omedelbart med din läkare:**

- Allvarliga hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolys och/eller slemhinnereaktioner i munnen – rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber) (*mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer*).
- Allvarliga allergiska reaktioner med symtom som utslag, klåda, svullnad av ansikte och läppar eller tunga, svårigheter att andas, yrsel (*sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer*).
- Illamående, minskad aptit, mörkfärgad urin eller guldfärgad hud och ögon (kan vara tecken på leverpåverkan) (*ingen känd frekvens*).

Andra biverkningar kan vara:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- lågt blodtryck
- svullna händer, vristar eller fötter (perifert ödem)
- diarré
- ledsmärta (artralgi)
- höga halter av kalium i blodet
- yrsel
- sömnhet
- huvudvärk
- rodnad med värmekänsla
- magsmärtor
- illamående
- trötthet
- hjärklappning (du känner av hjärtslagen)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- hudutslag (detta kan också vara ett tecken på allergiska reaktioner eller angioödem – se "Sällsynta" biverkningar nedan)
- njurproblem inklusive akut njursvikt (kraftig urinminskning)
- allvarliga hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolys och/eller slemhinnereaktioner i munnen – rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber)
- hosta
- klåda
- utslag (inkluderande kliande utslag och urtikaria)
- ökning av leverenzymmer
- sömnlöshet
- humörsvingningar (inklusive ångest)

- depression
- diarrningar
- förändrad smakupplevelse
- plötsliga och tillfälliga medvetandeförluster
- minskad känslighet i huden
- stickningar och domningar
- synrubbningar (inklusive dubbelseende)
- öronsusningar
- andnöd
- snuva
- kräkningar
- magbesvär efter måltid
- förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning)
- muntorrhet
- håravfall
- lila fläckar på huden
- hudmissfärgning
- ökad svettproduktion
- generellt hudutslag
- muskelsmärter
- muskelkramper
- ryggvärk
- urineringsbesvär
- vattenkastning (kissa) nattetid
- behov att kissa ofta
- impotens
- tillväxt av bröstet hos män
- bröstsmärter
- svaghetskänsla
- smärter
- sjukdomskänsla
- viktökning
- viktminskning

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- allergiska reaktioner (överkänslighet) och angioödem (symtom som kan inkludera svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel)
- förhöjd nivå av kreatinin i blodet
- röda utslag (erytem)
- förvirring

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- lågt antal vita blodkroppar och blodplättar
- högt blodsockervärde
- stela muskler och oförmåga att sträcka ut musklerna
- domningar eller stickningar med en brännande känsla i fingrar och tår
- hjärtinfarkt
- oregelbunden hjärtrytm
- inflammation i blodkärlen
- svåra smärter i övre magtrakten
- inflammation i magslemhinnan

- blödningar, ömmande eller svullet tandkött
- inflammation i levern
- onormala leverfunktionsprover
- hudreaktion med rodnad och avflagnig, blåsor på läpparna, runt ögonen eller i munnen
- torr hud, hudutslag, kliande hudutslag
- hudutslag med fjällning eller avflagnig
- utslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber
- svullnad främst i ansikte och svalg
- ökad känslighet i huden för sol

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- yrsel med snurrande känsla
- låg nivå av natrium i blodet

Om några av biverkningarna påverkar dig allvarligt, tala med din läkare. Du kan behöva sluta ta Rasilamlo.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rasilamlo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter Utg.dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 5 mg amlodipin (som besylat). Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, talk, gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).
- Varje Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 10 mg amlodipin (som besylat). Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, talk och gul järnoxid (E172).
- Varje Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 5 mg amlodipin (som besylat). Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, talk och gul järnoxid (E172).
- Varje Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 10 mg amlodipin (som besylat). Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, makrogol, talk och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmdragerade tabletter är ljusgula, konvexa, ovala filmdragerade tabletter, präglade med "T2" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmdragerade tabletter är gula, konvexa, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med "T7" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmdragerade tabletter är mörkgula, konvexa, ovala filmdragerade tabletter, präglade med "T11" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmdragerade tabletter är brungula, konvexa, ovala filmdragerade tabletter, präglade med "T12" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasilamlo finns i förpackningar med 14, 28, 56 eller 98 tabletter (som kalenderblister), 30 eller 90 tabletter (i vanliga blister) och 56x1 tabletter (som perforerad endosblister).

Det finns också som multipack med 98 tabletter (2 förpackningar med 49 tabletter i vardera) och 280 tabletter (20 förpackningar med 14 tabletter i vardera) i kalenderblister och 98x1 tabletter (2 förpackningar med 49x1 i vardera) som perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller styrkor att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL FÖR REKOMMENDATION TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydroklortiazid är CHMP:s slutsatser följande:

Efter marknadsintroduktion har rapportering av en rad allvarliga och icke-allvarliga biverkningar avseende "hyponatremi" inneburit att innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in en kumulativ översyn. Den kumulativa översynen innehöll 187 fall varav 57 av fallen var tillräckligt dokumenterade. I 8 av fallen kunde ett orsakssamband inte uteslutas. I ytterligare 3 fall var svår hyponatremi förknippad med neurologiska symtom som hjärnödem eller kraftig förvirring och cerebralt ödem och inte heller i dessa fall kunde ett orsakssamband uteslutas.

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in en analys med 1407 fall av "dyspné". I 13 av fallen fanns det positiva utsättningar av läkemedlet och i 3 av fallen positiva återinsättningar av läkemedlet. PRAC ansåg att fallen med utsättning och återinsättning gav viktig information om orsakssamband, vilket bidrar till att bekräfta läkemedlets säkerhetssignal.

PRAC ansåg med hänsyn till tillgängliga uppgifter om aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydroklortiazid, att ändringarna i produktinformationen var berättigade. CHMP instämmer i de vetenskapliga slutsatser som gjorts av PRAC.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännandet för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydroklortiazid anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydroklortiazid är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandena för försäljning ändras.