

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική).

Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό-ροζ, αμφίκυρτο, στρογγυλό δισκίο, με εντυπωμένα τα “IL” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά.

Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό-κόκκινο, αμφίκυρτο, ωοειδούς σχήματος δισκίο, με εντυπωμένα τα “IU” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rasilez είναι 150 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg άπαξ ημερησίως.

Η αντιυπερτασική δράση είναι ουσιαστικά εμφανής σε διάστημα δύο εβδομάδων (85-90%) μετά την έναρξη της θεραπείας με 150 mg άπαξ ημερησίως.

Το Rasilez μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες με εξαίρεση τη χρήση σε συνδυασμό με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II (AMEA) ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYA) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η αλισκιρένη δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή

νεφρική δυσλειτουργία ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλισκιρένης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Rasilez αντενδείκνυται σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών. Το Rasilez δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 6 ετών για λόγους ασφάλειας λόγω της πιθανής υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 5.2 και 5.3). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rasilez σε παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2. Το Rasilez δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το Rasilez πρέπει να λαμβάνεται μία φορά ημερησίως, πάντα με ή πάντα χωρίς τροφή, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθιερώσουν ένα κατάλληλο ημερήσιο πρόγραμμα για την πρόσληψη του φαρμακευτικού προϊόντος και να διατηρήσουν μια σταθερή χρονική σχέση με την πρόσληψη τροφής. Η ταυτόχρονη λήψη με χυμό φρούτων και/ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό αγγειοιδήματος με αλισκιρένη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και άλλων ισχυρών αναστολέων της P-gp (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση Rasilez με έναν αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA) ή έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYA) αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.3).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Σε περίπτωση σοβαρής και εμμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Rasilez θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αλισκικρένη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (λειτουργική κατηγορία III-IV κατά New York Heart Association [NYHA]) (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αλισκικρένη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με φουροσεμίδη ή τορασεμίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Σε ευαίσθητα άτομα, έχουν αναφερθεί υπόταση, συγκοπή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαμμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά αν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δεν συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ, συνδυάζοντας αλισκικρένη με έναν ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ. Αν η θεραπεία του διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την παρακολούθηση ειδικού και να υπόκειται σε συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Κίνδυνος συμπτωματικής υπότασης

Μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με αλισκικρένη στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ασθενείς με σημαντική υποογκαιμία ή ασθενείς με απώλεια άλατος (π.χ. αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών) ή
- Συνδυασμένη χρήση της αλισκικρένης με άλλους παράγοντες που δρουν στο ΣΡΑΑ.

Η υποογκαιμία ή η απώλεια άλατος πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του Rasilez ή η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες η αλισκικρένη δεν έχει μελετηθεί σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ή $1,70 \text{ mg/dl}$ σε γυναίκες και $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ή $2,00 \text{ mg/dl}$ σε άντρες και/ή εκτιμώμενο $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), με ιστορικό νεφρικής κάθαρσης, νεφρωσικού συνδρόμου ή νεφραγγειακής υπέρτασης. Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Αναφορικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται η αλισκικρένη παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν για νεφρική δυσλειτουργία όπως υποογκαιμία (π.χ. λόγω της απώλειας αίματος, σοβαρή ή παρατεταμένη διάρροια, συνεχόμενος έμετος, κ.λπ.), καρδιακή νόσος, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή νεφρική νόσος. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου που λάμβαναν αλισκικρένη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε σημάδια νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η αλισκικρένη.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλισκικρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση.

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση της αλισκικρένης σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, ή στένωση σε μονήρες νεφρό. Ωστόσο, υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με στένωση της νεφρικής

αρτηρίας χρησιμοποιούν αλισκιρένη. Επομένως απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις και αγγειοοίδημα

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν παρατηρηθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις στη θεραπεία με αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.8). Έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν την αλισκιρένη.

Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλου φαρμακευτικού προϊόντος που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί αγγειοοίδημα ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχωρηγείται η αλισκιρένη με ΑΜΕΑ ή/και ΑΥΑ (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία μετεγκριτική μελέτη παρατήρησης η συγχωρήγηση της αλισκιρένης με ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος. Ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης δεν έχει τεκμηριωθεί. Γενικά, διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με συνδυασμό αλισκιρένης με έναν ΑΜΕΑ ή έναν ΑΥΑ δεν συνιστάται (βλ. ενότητα 'Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)' παραπάνω και επίσης παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερευαισθησία.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.8). Επομένως χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η αλισκιρένη σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8) ειδικά στην έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστούν αναφυλακτικές αντιδράσεις ή αγγειοοίδημα, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση μέχρι να υπάρχει πλήρης και επιβεβαιωμένη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν στο γιατρό τους οποιαδήποτε σημεία υποδηλώνουν αλλεργικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση, οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη ή τη γλώσσα. Όταν υπάρχει προσβολή στη γλώσσα, στη γλωττίδα ή στον λάρυγγα θα πρέπει να χορηγηθεί αδρεναλίνη. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να παρέχονται τα απαραίτητα μέτρα για να διατηρηθούν ανοιχτές οι δίοδοι αέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αλισκιρένη είναι ένα υπόστρωμα της *P-γλυκοπρωτεΐνης* (P-gr) και υπάρχει πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη σε παιδιά με ανώριμο σύστημα μεταφοράς φαρμάκου P-gr. Η ηλικία στην οποία το σύστημα μεταφοράς είναι ώριμο δεν μπορεί να καθοριστεί (βλ. παραγράφους 5.2 και 5.3). Επομένως, το Rasilez αντενδείκνυται σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας από 2 έως κάτω των 6 ετών (βλ. ενότητες 4.2 και 4.3). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητας της αλισκιρένης σε παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

Ισχυροί αναστολείς της P-gr

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης με μία μοναδική δόση φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει ότι η κυκλοσπορίνη (200 και 600 mg) αυξάνει την C_{max} της αλισκιρένης 75 mg κατά 2,5-φορές περίπου και την AUC κατά 5-φορές περίπου. Η αύξηση μπορεί να είναι μεγαλύτερη με υψηλότερες δόσεις αλισκιρένης. Σε υγιείς εθελοντές, η ιτρακοναζόλη (100 mg) αυξάνει την AUC και την C_{max} της αλισκιρένης (150 mg) μέχρι 6,5-φορές και 5,8-φορές, αντίστοιχα. Επομένως, αντενδείκνυται η συγχορήγηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gr (βλ. παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται

Χυμός φρούτων και ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα

Η χορήγηση χυμού φρούτων μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της C_{max} της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση χύμου γκρέιπφρουτ με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 61% της AUC της αλισκιρένης και η συγχορήγηση με αλισκιρένη 300 mg οδήγησε σε μείωση 38% της AUC της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση χυμού πορτακαλιού ή μήλου με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 62% της AUC της αλισκιρένης ή σε μείωση 63% της AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλούν τα συστατικά του χυμού φρούτων στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός φρούτων δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με την αλισκιρένη. Η επίδραση των ροφημάτων που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων) στην απορρόφηση της αλισκιρένης δεν έχει διερευνηθεί. Ωστόσο, ουσίες που δυνητικά αναστέλλουν τη διαμεσολαβούμενη από πολυπεπτίδια μεταφοράς οργανικών ανιόντων πρόσληψη της αλισκιρένης περιέχονται στα φρούτα, τα λαχανικά, και σε πολλά άλλα φυτικά προϊόντα. Κατά συνέπεια, ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα, συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων, δε θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με την αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με αλισκιρένη, ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ

Δεδομένα από κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ μέσω της συνδυασμένης χρήσης ΑΜΕΑ, ΑΥΑ ή αλισκιρένης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα ΣΡΑΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Απαιτείται προσοχή με συγχορήγηση

Αλληλεπιδράσεις της P-gr

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύριο εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης (βλ. παράγραφο 5.2). Η ριφαμπικίνη, η οποία είναι επαγωγέας της P-gr, μείωσε την βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης κατά περίπου 50% σε μία κλινική μελέτη. Άλλοι επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο]) μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης. Μολονότι αυτό δεν έχει διερευνηθεί για την αλισκιρένη, είναι επίσης γνωστό ότι η P-gr ελέγχει την πρόσληψη διαφόρων υποστρωμάτων από τους ιστούς και οι αναστολείς της P-gr μπορούν να αυξήσουν το κλάσμα της συγκέντρωσης στους ιστούς προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Επομένως, οι αναστολείς της P-gr μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του φαρμάκου στους ιστούς περισσότερο από ότι τα επίπεδα στο πλάσμα. Η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με το φάρμακο στο P-gr σημείο φαίνεται να εξαρτάται από το βαθμό αναστολής αυτού του μεταφορέα.

Ήπιοι αναστολείς της P-gr

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg) ή βεραπαμίλης (240 mg) με αλισκιρένη (300 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Η αλλαγή στα επίπεδα του πλάσματος της αλισκιρένης κατά την παρουσία της κετοκοναζόλης ή βεραπαμίλης αναμένεται να

είναι μέσα στα όρια τα οποία θα μπορούσαν να επιτευχθούν εάν διπλασιαζόταν η δόση της αλισκιρένης. Δόσεις αλισκιρένης μέχρι 600 mg ή διπλάσιες της υψηλότερης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης έχει φανεί να είναι καλά ανεκτές σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι συγχορήγηση αλισκιρένης με κετοκοναζόλη ενισχύει την απορρόφηση της αλισκιρένης από το γαστρεντερικό σύστημα και μειώνει την χολική απέκκριση. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη χορηγείται με κετοκοναζόλη, βεραπαμίλη ή με άλλους ήπιους αναστολείς της P-gp (κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αμιδοαρόνη).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό

Η συγχορήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχορήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει το επίπεδο καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου.

Μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης. Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλισκιρένης ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, απαιτείται προσοχή στο συνδυασμό της αλισκιρένης με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Φουροσεμίδα και τορασεμίδα

Η από του στόματος συγχορήγηση αλισκιρένης με φουροσεμίδα δεν είχε καμιά επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης όμως μείωσε την έκθεση στη φουροσεμίδα κατά 20-30% (δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φουροσεμίδα όταν χορηγηθεί ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια). Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις φουροσεμίδης (60 mg/ημερησίως) συγχορηγούμενες με αλισκιρένη (300 mg/ημερησίως) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η ουρική απέκκριση νατρίου και ο όγκος των ούρων μειώθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ωρών κατά 31% και 24% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη φουροσεμίδα σε μονοθεραπεία. Το μέσο βάρος των ασθενών που λάβανε ταυτόχρονα φουροσεμίδα με 300 mg αλισκιρένη (84,6 kg) ήταν υψηλότερο από ότι το βάρος των ασθενών που έλαβαν μόνο φουροσεμίδα (83,4 kg). Παρατηρήθηκαν μικρότερες αλλαγές στη φαρμακοκινητική και στην αποτελεσματικότητα της φουροσεμίδης με αλισκιρένη 150 mg/ημερησίως.

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υπέδειξαν ότι χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες δόσεις τορασεμίδης στην συγχορήγηση με αλισκιρένη. Η νεφρική απέκκριση της τορασεμίδης είναι γνωστό ότι μεσολαβείται από μεταφορές οργανικών ανιόντων (OATs). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται ελάχιστα μέσω της νεφρικής οδού και μόνο το 0,6% της δόσης της αλισκιρένης ανακτάται στα ούρα μετά την από του στόματος χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεδομένου ότι η αλισκιρένη έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1A2 (OATP1A2) (βλ. ενότητα για τους αναστολείς «Πολυπεπτίδια μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)» παρακάτω), υπάρχει δυνατότητα η αλισκιρένη να μειώνει την έκθεση της τορασεμίδης στο πλάσμα μέσω παρεμβολής στην διαδικασία απορρόφησης της.

Σε ασθενείς που έλαβαν από του στόματος θεραπεία με αλισκιρένη και φουροσεμίδα ή τορασεμίδα, συνιστάται συνεπώς η παρακολούθηση των επιδράσεων της φουροσεμίδης ή τορασεμίδης κατά την έναρξη και προσαρμογή της θεραπείας της φουροσεμίδης, τορασεμίδης ή της αλισκιρένης προς αποφυγή αλλαγών του όγκου του εξωκυττάριου υγρού και πιθανών περιπτώσεων υπερφόρτωσης όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Βαρφαρίνη

Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

Τροφικές αλληλεπιδράσεις

Αν και τα γεύματα (με χαμηλό ή υψηλό περιεχόμενο λιπαρών) έχει φανεί ότι μειώνουν σημαντικά την

απορρόφηση της αλισκιρένης, η αποτελεσματικότητα της αλισκιρένης φάνηκε να είναι παρόμοια όταν λαμβάνεται είτε με ένα ελαφρύ γεύμα ή χωρίς γεύμα (βλ. παράγραφο 4.2). Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επιπρόσθετη επίδραση των διαφορετικών τύπων τροφών και/ή ροφημάτων, ωστόσο η δυνατότητα για μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης λόγω αυτής της επιπρόσθετης επίδρασης δεν έχει μελετηθεί και κατά συνέπεια δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες περιλαμβάνουν ακενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμπη, πιογλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσορβίδη-5-μονονιτρική και υδροχλωροθειαζίδη. Δεν έχουν εντοπιστεί αλληλεπιδράσεις.

Η συγχορήγηση αλισκιρένης με μετορμίνη ($\downarrow$ 28%), αμλοδιπίνη ($\uparrow$ 29%) ή σιμετιδίνη ($\uparrow$ 19%) είχε ως αποτέλεσμα την μεταξύ 20% και 30% μεταβολή των $C_{\max}$ ή AUC του Rasilez. Όταν χορηγήθηκε μαζί με ατορβαστατίνη, οι AUC και $C_{\max}$ σταθερής κατάστασης του Rasilez αυξήθηκαν κατά 50%. Η συγχορήγηση Rasilez δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της μετορμίνης ή της αμλοδιπίνης. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης του Rasilez ή των παραπάνω συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η βιοδιαθεσιμότητα της διγοξίνης και της βεραπαμίλης μπορεί να μειωθεί ελαφρά λόγω του Rasilez.

- Αλληλεπιδράσεις με CYP450

Η αλισκιρένη δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A). Η αλισκιρένη δεν επάγει το CYP3A4. Επομένως, η αλισκιρένη δεν αναμένεται να επηρεάζει τη συστηματική έκθεση ουσιών, οι οποίες αναστέλλουν, επάγουν αυτά τα ένζυμα ή μεταβολίζονται από αυτά. Η αλισκιρένη μεταβολίζεται ελάχιστα από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις λόγω της αναστολής ή επαγωγής του ισοενζύμου CYP450. Ωστόσο, επιπρόσθετα οι αναστολές CYP3A4 επιδρούν συχνά στην P-gr. Συνεπώς μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση αλισκιρένης κατά τη συγχορήγηση με αναστολές CYP3A4 που επίσης αναστέλλουν την P-gr (βλ. άλλες αναφορές για την P-γλυκοπρωτεΐνη στην παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα ή ασθενείς αναστολές της P-gr

Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές αλληλεπιδράσεις με την ατενολόλη, διγοξίνη, αμλοδιπίνη ή την σιμετιδίνη. Όταν χορηγήθηκε αλισκιρένη (300 mg) με ατορβαστατίνη (80 mg), η AUC και η $C_{\max}$ σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν κατά 50%. Σε πειραματόζωα, έχει φανεί ότι η P-gr είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της βιοδιαθεσιμότητας του Rasilez. Επομένως, επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο], ριφαμπικίνη) μπορούν να μειώσουν την βιοδιαθεσιμότητα του Rasilez.

Αναστολές πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (ΠΜΟΑ)

Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αλισκιρένη μπορεί να είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων. Επομένως, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ αναστολέων ΠΜΟΑ και αλισκιρένης, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. αλληλεπίδραση με χυμό φρούτων) (βλ. ενότητα «Χυμός φρούτων και ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα» παραπάνω)

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της αλισκιρένης σε έγκυες γυναίκες. Η αλισκιρένη δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3). Άλλες ουσίες, οι οποίες δρουν άμεσα στο ΣΡΑΑ, έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού. Όπως κάθε φάρμακο που δρα άμεσα στο ΣΡΑΑ, η αλισκιρένη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γιατροί που συνταγογραφούν οποιονδήποτε παράγοντα, ο οποίος δρα στο ΣΡΑΑ, θα πρέπει να παρέχουν συμβουλές στις γυναίκες που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο αυτών των παραγόντων κατά την εγκυμοσύνη. Εάν κατά τη θεραπεία

διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλισκιρένη / οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η αλισκιρένη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των αρουραίων. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η αλισκιρένη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rasilez έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή τη χρήση μηχανημάτων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη Rasilez μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή νύστα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αναφυλακτική αντίδραση και αγγειοοίδημα, τα οποία έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και μπορεί να συμβούν σπάνια (λιγότερο από 1 περίπτωση ανά 1.000 ασθενείς). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αλισκιρένη έχει εκτιμηθεί ως προς την ασφάλεια σε περισσότερους από 7.800 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων πάνω από 2.300 στους οποίους χορηγήθηκε για πάνω από 6 μήνες και πάνω από 1.200, στους οποίους χορηγήθηκε για πάνω από 1 χρόνο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά σειρά συχνότητας εμφάνισης, με τις πιο συχνές να αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας τον παρακάτω κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες:	Αναφυλακτικές αντιδράσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Ζάλη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Μη γνωστές:	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές:	Βήχας
Μη γνωστές:	Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές:	Διάρροια
Μη γνωστές:	Ναυτία, έμετος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές:	Ηπατικές διαταραχές*, ίκτερος, ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές:	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση
Σπάνιες:	Αγγειοοίδημα, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές:	Υπερκαλιαιμία
Όχι συχνές:	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα
Σπάνιες:	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος, κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Μη γνωστές:	Υπονατριαιμία

*Μεμονωμένες περιπτώσεις ηπατικής διαταραχής με κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα σημαντικής ηπατικής δυσλειτουργίας.

**Συμπεριλαμβανομένης μίας περίπτωσης «αιφνίδιας ηπατικής ανεπάρκειας» κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, στην οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιώδης συσχέτιση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων και του αγγειοοιδήματος

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη εμφανίστηκαν σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα). Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (AMEA ή ΑΥΑ).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις

αγγειοοιδήματος ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχορηγείται η αλισκινένη με AMEA ή/και ΑΥΑ.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας/αγγειοοίδημα (ιδιαίτερα δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη) οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί αρθραλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό συνέβη ως συνέπεια της αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου νεφρική δυσλειτουργία και περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εργαστηριακά ευρήματα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, διαταραχές σε συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους που είχαν κλινική σημασία σπάνια συσχετίστηκαν με την χορήγηση της αλισκινένης. Σε κλινικές μελέτες με υπερτασικούς ασθενείς, το Rasilez δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην ολική χοληστερόλη, την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη (HDL-C), τα τριγλυκερίδια νηστείας, τη γλυκόζη νηστείας ή το ουρικό οξύ.

Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (μέση μείωση περίπου 0,05 mmol/l και 0,16 του ποσοστιαίου όγκου, αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλους παράγοντες που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, όπως τους AMEA και τους ΑΥΑ.

Κάλιο ορού

Αυξήσεις του καλίου ορού έχουν παρατηρηθεί με αλισκινένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο σύστημα ΣΡΑΑ ή με ΜΣΑΦ. Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αλισκινένη έχει αξιολογηθεί για την ασφάλεια σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη 8 εβδομάδων σε 267 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών, κυρίως υπέρβαρους/παχύσαρκους, την οποία ακολούθησε μία επέκταση μελέτης με 208 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 52 εβδομάδες. Μία επιπλέον μη παρεμβατική παρατηρητική μελέτη επέκτασης 52 έως 104 εβδομάδων σε 106 ασθενείς (χωρίς να έχει χορηγηθεί θεραπεία της μελέτης) διενεργήθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας όσον αφορά την σωματική και πνευματική ανάπτυξη παιδιών ηλικίας 6-17 ετών με υπέρταση (πρωτεύουσα ή δευτερεύουσα) κατά την επίσκεψη αναφοράς της κύριας μελέτης που λάμβαναν προηγουμένως θεραπεία με αλισκινένη.

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά ήταν γενικά παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται σε υπερτασικούς ενήλικες. Δεν παρατηρήθηκε γενικά κλινικά σημαντική αρνητική επίδραση στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών μετά τη θεραπεία με αλισκινένη για έως και ένα έτος βάσει της σωματικής ανάπτυξης που εκτιμήθηκε σε ασθενείς με πρωτεύουσα ή δευτερεύουσα υπέρταση και βάση της νευρογνωστικής ανάπτυξης που εκτιμήθηκε μόνον σε ασθενείς με δευτερεύουσα υπέρταση (19 ασθενείς: 9 με προηγούμενη θεραπεία με αλισκινένη και 10 με προηγούμενη θεραπεία με εναλαπρίλη) (βλ. ενότητα 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με την υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης.

Θεραπεία

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, η κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης της αλισκιρένης ήταν χαμηλή (<2% της κάθαρσης μετά από του στόματος λήψη). Συνεπώς, η αιμοδιύλιση δεν είναι ο κατάλληλος τρόπος για την αντιμετώπιση της υπερβολικής έκθεσης με αλισκιρένη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολέας ρενίνης, κωδικός ATC: C09XA02

Μηχανισμός δράσης

Η αλισκιρένη είναι ένας από στόματος δραστικός, μη πεπτιδικός, ισχυρός και άμεσος αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Με την αναστολή του ενζύμου της ρενίνης, η αλισκιρένη αναστέλλει το ΣΡΑΑ στο σημείο της ενεργοποίησης, εμποδίζοντας τη μετατροπή του αγγειοτενσιογόνου σε αγγειοτενσίνη I και μειώνοντας τα επίπεδα αγγειοτενσίνης I και αγγειοτενσίνης II. Ενώ άλλοι παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν το ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ)) προκαλούν αντισταθμιστική αύξηση στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (PRA), η θεραπεία με αλισκιρένη μειώνει τη PRA σε υπερτασικούς ασθενείς περίπου κατά 50% με 80%. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν όταν η αλισκιρένη συνδυάστηκε με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Προς το παρόν δεν είναι γνωστές οι κλινικές επιπτώσεις από τις διαφορές στην επίδραση της PRA.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση της αλισκιρένης σε δόσεις των 150 mg και 300 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24-ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων (διατηρώντας το όφελος νωρίς το πρωί), με μέσο όρο του λόγου μεταξύ μεγίστων και ελαχίστων συγκεντρώσεων για τη διαστολική ανταπόκριση έως και 98% για τη δόση των 300 mg. Το 85% έως 90% της μέγιστης

αντιυπερτασικής δράσης παρατηρήθηκε μετά από 2 εβδομάδες. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία, και ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας. Η αλισκιρένη έχει μελετηθεί σε 1.864 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, καθώς και σε 426 ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι μελέτες μονοθεραπείας με αλισκιρένη έχουν δείξει αντιυπερτασικό αποτέλεσμα συγκρίσιμο με εκείνο άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA και ARB. Σε σύγκριση με ένα διουρητικό (υδροχλωροθειαζίδη - HCTZ), το Rasilez 300 mg μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 17,0/12,3 mmHg, σε σύγκριση με το 14,4/10,5 mmHg της HCTZ 25 mg μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

Μελέτες συνδυαστικής θεραπείας είναι διαθέσιμες για την αλισκιρένη όταν προστίθεται στο διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη, στον αποκλειστή διαύλων ασβεστίου αμλοδιπίνη και τον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν καλά ανεκτοί. Επέφερε αθροιστικό αντιυπερτασικό αποτέλεσμα όταν προστέθηκε στην υδροχλωροθειαζίδη. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά σε 5 mg του αναστολέα των διαύλων ασβεστίου αμλοδιπίνη, η προσθήκη αλισκιρένης 150 mg είχε αντιυπερτασικό αποτέλεσμα παρόμοιο με αυτό που πετυχαίνεται αυξάνοντας τη δόση της αμλοδιπίνης σε 10 mg, αλλά συνδεόταν με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης οιδήματος (αλισκιρένη 150 mg/αμλοδιπίνη 5 mg 2,1% έναντι 11,2% για την αμλοδιπίνη 10 mg).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας βασισμένης στην αλισκιρένη συγκρίθηκε με τη θεραπεία βασισμένη στη ραμιπρίλη σε 901 ενήλικες ασθενείς (≥ 65 ετών) με ιδιοπαθή συστολική υπέρταση σε μία μελέτη μη-κατωτερότητας 9-μηνών. Η αλισκιρένη 150 mg ή 300 mg ημερησίως ή η ραμιπρίλη 5 mg ή 10 mg ημερησίως χορηγήθηκαν για 36 εβδομάδες με προαιρετική προσθήκη στη θεραπεία υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) την 12η εβδομάδα και αμλοδιπίνης (5 mg ή 10 mg) την 22η εβδομάδα. Κατά την περίοδο 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με αλισκιρένη μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 14,0/5,1 mmHg, σε σύγκριση με αντίστοιχη μείωση με ραμιπρίλη 11,6/3,6 mmHg, το οποίο συμφωνεί με το ότι η αλισκιρένη είναι μη κατώτερη της ραμιπρίλης στις επιλεγμένες δόσεις και οι διαφορές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικές. Η ανοχή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, ωστόσο ο βήχας αναφέρθηκε πιο συχνά στην αγωγή με ραμιπρίλη από ότι με αλισκιρένη (14,2% έναντι 4,4%), ενώ η διάρροια ήταν πιο συχνή στην αγωγή με αλισκιρένη από ότι με ραμιπρίλη (6,6% έναντι 5,0%).

Σε μία μελέτη 8-εβδομάδων σε 754 ηλικιωμένους υπερτασικούς (≥ 65 ετών) και υπερήλικες ασθενείς (30% ≥ 75 ετών) η αλισκιρένη σε δόσεις των 75 mg, 150 mg και 300 mg παρείχε στατιστικά σημαντική υψηλότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μαζί συστολικής και διαστολικής) όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης με τα 300 mg αλισκιρένης σε σύγκριση με τα 150 mg αλισκιρένης. Και οι τρεις δόσεις ήταν καλά ανεκτές στους ηλικιωμένους και υπερήλικες ασθενείς. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από κλινικές μελέτες διάρκειας έως 12 μηνών, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των 300 mg αλισκιρένης και των 150 mg αλισκιρένης σε ηλικιωμένους ασθενείς (>65 ετών).

Σε παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε HCTZ 25 mg, η συμπληρωματική θεραπεία με αλισκιρένη 300 mg παρείχε περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της συμπληρωματικής θεραπείας με ιβεσαρτάνη 300 mg ή αμλοδιπίνη 10 mg.

Δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης και επίδραση στην καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς υπό αγωγή σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Υπερβολική υπόταση δεν παρατηρήθηκε συχνά (0,1%) σε ασθενείς με ανεπίπλεκτο υπέρταση, στους οποίους χορηγήθηκε μόνο αλισκιρένη. Η υπόταση δεν ήταν επίσης συχνή ($< 1\%$) κατά τη συνδυαστική θεραπεία με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Με την παύση της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επέστρεψε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων, με καμιά ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μία 36-εβδομάδων μελέτη που συμμετείχαν 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, με την αλισκινένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, επιπλέον της υπάρχουσας θεραπείας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενης καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και αιφνίδιου θανάτου με ανάνηψη ήταν παρόμοια με την ομάδα της αλισκινένης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που ελάμβαναν αλισκινένη υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των υπερκαλιαιμιών, υπότασης και νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αλισκινένη αξιολογήθηκε ως προς το καρδιαγγειακό ή/και νεφρικό όφελος σε μία διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 8.606 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (επιβεβαιωμένη από την πρωτεϊνουρία ή/και $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Στους περισσότερους ασθενείς η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχμένη κατά την έναρξη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.

Σε αυτή τη μελέτη, η αλισκινένη 300 mg συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία η οποία περιελάμβανε είτε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης είτε έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα επειδή οι συμμετέχοντες ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την αλισκινένη. Τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,097 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (Όριο Αξιοπιστίας 95,4% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,987, 1,218, δίπλευρος έλεγχος $p = 0,0787$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκινένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (38,2% έναντι 30,3%). Συγκεκριμένα υπήρξε μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής δυσλειτουργίας (14,5% έναντι 12,4%), υπερκαλιαιμίας (39,1% έναντι 29,0%), συμβαμάτων σχετιζόμενων με υπόταση (19,9% έναντι 16,3%) και επιβεβαιωμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3,4% έναντι 2,7%) στα καταληκτικά σημεία. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η προσθήκη αλισκινένης 150 mg (αυξανόμενη μέχρι 300 mg εφόσον ήταν ανεκτή) στη συμβατική θεραπεία αξιολογήθηκε σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1.639 ασθενείς νοσηλευόμενους λόγω ενός επεισοδίου οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III-IV κατά NYHA) με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, οι οποίοι ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί κατά την έναρξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος ή η επανεισαγωγή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας εντός 6 μηνών. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν εντός 12 μηνών.

Η μελέτη δεν έδειξε όφελος υπέρ της αλισκινένης όταν αυτή χορηγήθηκε επιπλέον της καθιερωμένης θεραπείας για την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και για τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μια μη-σημαντική επίδραση της αλισκινένης με αναλογία κινδύνου 0,92 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,76 1,12, $p = 0,41$, αλισκινένη έναντι εικονικού φαρμάκου). Αναφέρθηκαν διαφορετικά αποτελέσματα στη θεραπεία με αλισκινένη στη συνολική θνησιμότητα εντός 12 μηνών εξαρτώμενα από την κατάσταση του σακχαρώδη διαβήτη. Στην υποομάδα των ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη η αναλογία κινδύνου ήταν 1,64 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,15 2,33), ενώ στην υποομάδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη η αναλογία κινδύνου ήταν 0,69 υπέρ της αλισκινένης (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,50 0,94), p -value για την αλληλεπίδραση = 0,0003. Μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας (20,9% έναντι 17,5%), νεφρικής δυσλειτουργίας/νεφρικής ανεπάρκειας (16,6% έναντι 12,1%) και υπότασης (17,1% έναντι 12,6%) παρατηρήθηκε στην ομάδα της αλισκινένης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Το όφελος της αλισκιρένης στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα αξιολογήθηκε σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη σε 7.064 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, εκ των οποίων 62% είχαν ιστορικό υπέρτασης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός καρδιαγγειακού θανάτου και πρώτης νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε αυτή τη μελέτη, συγκρίθηκε αλισκιρένη σε μία στοχευμένη δόση των 300 mg με εναλαπρίλη σε μία στοχευμένη δόση των 20 mg, όταν προστέθηκαν στην καθιερωμένη θεραπεία η οποία περιελάμβανε έναν β-αναστολέα (και έναν ανταγωνιστή υποδοχέα αλατοκορτικοειδών στο 37% των ασθενών) και ένα διουρητικό όπως απαιτείται. Η μελέτη αξιολόγησε επίσης το συνδυασμό αλισκιρένης και εναλαπρίλης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3,5 χρόνια. Τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης δεν απέδειξαν στατιστικά ότι η αλισκιρένη ήταν μη κατώτερη της εναλαπρίλης στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ωστόσο δεν υπήρξε ουσιαστική διαφορά στους παρατηρούμενους δείκτες επίπτωσης μεταξύ αλισκιρένης και εναλαπρίλης (αναλογία κινδύνου 0,99 με 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,90-1,10). Δεν υπήρξε σημαντικό όφελος από την προσθήκη αλισκιρένης σε εναλαπρίλη (πρωτεύον καταληκτικό σημείο: αναλογία κινδύνου 0,93 με 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,85-1,03, $p=0,1724$, συνδυασμός έναντι εναλαπρίλης). Τα αποτελέσματα της θεραπείας ήταν παρόμοια σε ασθενείς με διαβήτη και με νεφρική ανεπάρκεια. Η συχνότητα εμφάνισης επιβεβαιωμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων αλισκιρένης και εναλαπρίλης (4,4% έναντι 4,0%, Αναλογία Κινδύνου 1,12, 95%, Διάστημα Εμπιστοσύνης 0,848, 1,485) ή μεταξύ του συνδυασμού και των ομάδων εναλαπρίλης (3,7% έναντι 4,0%, Αναλογία Κινδύνου 0,93, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 0,697, 1,251). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών έτεινε να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με διαβήτη ή με GFR <60 ml/min/1,73 m² ή ηλικίας ≥ 65 ετών, ωστόσο, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν αλισκιρένη και εκείνων που λαμβάνουν εναλαπρίλη.

Η συχνότητα εμφάνισης ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων αλισκιρένης και εναλαπρίλης ενώ υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το συνδυασμό αλισκιρένης και εναλαπρίλης: υπερκαλιαμία (21,4%, 13,2% και 15,9% για το συνδυασμό, την αλισκιρένη και την εναλαπρίλη αντίστοιχα), νεφρική δυσλειτουργία/νεφρική ανεπάρκεια (23,2%, 17,4% και 18,7%) και συμβαμάτων σχετιζόμενων με υπόταση (27,0%, 22,3% και 22,4%).

Υπήρξε στατιστικά σημαντικά αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγκοπής με το συνδυασμό αλισκιρένης και εναλαπρίλης σε σύγκριση με την εναλαπρίλη στο συνολικό πληθυσμό (4,2% έναντι 2,8%, RR 1,51, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1,11-2,05) και στις υποομάδες NYHA I/II συνολικά (4,8% έναντι 3,0%, RR 1,62, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1,14-2,29).

Η συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής ήταν 11,1%, 13,3% και 11,0% στις ομάδες του συνδυασμού, της αλισκιρένης και της εναλαπρίλης, αντίστοιχα.

Βρέθηκαν επίσης στατιστικά σημαντικές υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου για την αλισκιρένη συγκριτικά με την εναλαπρίλη σε ασθενείς NYHA I/II με υπέρταση, και εμφάνισης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και κοιλιακής έκτακτης συστολής σε ασθενείς NYHA III/IV με υπέρταση. Για το συνδυασμό αλισκιρένης και εναλαπρίλης υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο ποσοστό της ασταθούς στηθάγχης σε σύγκριση με την εναλαπρίλη.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια για τον υποπληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών με ιστορικό υπέρτασης και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας Κατηγορίας I-II σε σύγκριση με το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης.

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Δεν αναφέρθηκε καμία επίδραση στο διάστημα QT σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο, χρησιμοποιώντας καθιερωμένη και Holter ηλεκτροκαρδιογραφία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη 8 εβδομάδων με μονοθεραπεία αλισκιρένης (3 ομάδες δόσης ανά κατηγορία βάρους [≥ 20 kg έως < 50 kg, ≥ 50 kg έως < 80 kg, ≥ 80 kg έως ≤ 150 kg]: χαμηλή 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg], μεσαία 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg] και υψηλή δόση 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], με μια ευρεία αναλογία δόσης ανάμεσα στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης [1:6:24]) σε 267 παιδιατρικούς υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών, κυρίως υπέρβαρους/παχύσαρκους, η αλισκιρένη μείωσε την αρτηριακή πίεση γραφείου και την περιπατητική αρτηριακή πίεση κατά ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο στη διάρκεια των 4 εβδομάδων της αρχικής φάσης καθορισμού της δόσης (Φάση 1). Ωστόσο, στην επακόλουθη τυχαιοποιημένη φάση απόσυρσης της μελέτης διάρκειας 4 εβδομάδων (Φάση 2), η επίδραση της αλισκιρένης αλληλεπικαλύφθηκε με τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι μετέβησαν σε εικονικό φάρμακο σε όλες τις ομάδες δόσης (χαμηλή $p=0,8894$, μεσαία $p=0,9511$, υψηλή $p=0,0563$). Ο μέσος όρος των διαφορών μεταξύ αλισκιρένης και εικονικού φαρμάκου για τις ομάδες χαμηλής και μεσαίας δόσης ήταν $< 0,2$ mmHg. Η θεραπεία με την αλισκιρένη ήταν καλά ανεκτή σε αυτή την μελέτη.

Η μελέτη αυτή επεκτάθηκε με μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη 52 εβδομάδων για να αξιολογηθεί η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα της αλισκιρένης συγκριτικά με την εναλαπρίλη σε 208 παιδιατρικούς υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών (κατά την έναρξη στην προηγούμενη μελέτη). Η δόση έναρξης κάθε ομάδας ανατέθηκε ανάλογα με το βάρος με τρεις ομάδες: > 20 έως < 50 kg, > 50 έως < 80 kg, και > 80 έως < 150 kg. Οι δόσεις έναρξης για την αλισκιρένη ήταν 37,5/75/150 mg στις ομάδες χαμηλού, μεσαίου και υψηλού βάρους, αντίστοιχα. Οι δόσεις έναρξης για την εναλαπρίλη ήταν 2,5/5/10 mg στις ομάδες χαμηλού, μεσαίου και υψηλού βάρους, αντίστοιχα. Προαιρετική τιτλοδότηση των αντίστοιχων δόσεων του φαρμάκου της μελέτης στο επόμενο υψηλότερο επίπεδο δόσης με βάση το βάρος ήταν διαθέσιμη με διπλασιασμό της δόσης με καθεμία από τις επιτρεπόμενες δόσεις τιτλοδότησης, έως και 600 mg (υψηλότερη δόση που μελετήθηκε σε ενήλικες) για την αλισκιρένη και 40 mg για την εναλαπρίλη στην ομάδα βάρους > 80 έως < 150 kg, εάν είναι ιατρικά αναγκαίο να ελέγχεται η μέση συστολική αρτηριακή πίεση σε ανάπαυση (δηλαδή η μέση συστολική αρτηριακή πίεση σε ανάπαυση θα πρέπει να είναι λιγότερο από το 90° εκατοστημόριο για την ηλικία, το φύλο και το ύψος). Συνολικά, η μέση ηλικία για τους ασθενείς ήταν 11,8 ετών με το 48,6% των ασθενών να βρίσκονται στην ηλικιακή ομάδα 6-11 ετών και το 51,4% στην ηλικιακή ομάδα 12-17 ετών. Το μέσο βάρος ήταν 68,0 kg με το 57,7% των ασθενών να έχουν BMI μεγαλύτερο από ή ίσο με το 95° εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο. Στο τέλος αυτής της μελέτης επέκτασης, οι αλλαγές στη μέση συστολική αρτηριακή πίεση σε ανάπαυση από την έναρξη ήταν παρόμοιες με την αλισκιρένη σε σύγκριση με την εναλαπρίλη ($-7,63$ mmHg έναντι $-7,94$ mmHg) κατά την πλήρη ανάλυση. Ωστόσο, η σημασία της δοκιμής μη-κατωτερότητας δεν διατηρήθηκε όταν η ανάλυση πραγματοποιήθηκε ανά πρωτόκολλο, όπου η ελάχιστη μέση τετραγωνική αλλαγή στη μέση συστολική αρτηριακή πίεση σε ανάπαυση από την έναρξη ήταν $-7,84$ mmHg με την αλισκιρένη και $-9,04$ mmHg με την εναλαπρίλη. Επιπρόσθετα, λόγω της πιθανότητας τιτλοδότησης προς τα πάνω εάν είναι ιατρικά απαραίτητο για τον έλεγχο της μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ανάπαυση, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για την κατάλληλη δοσολογία της αλισκιρένης σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών.

Μετά από την πρώτη μελέτη επέκτασης 52 εβδομάδων, κατάλληλοι άρρενες και θήλεις παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με πρωτεύουσα ή δευτερεύουσα υπέρταση, εντάχθηκαν σε μία μη παρεμβατική παρατηρητική μελέτη επέκτασης 52 έως 104 εβδομάδων χωρίς θεραπεία που έχει σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας πνευματικής και σωματικής ανάπτυξης, μέσω μέτρησης του ύψους και του βάρους με πρόσθετες αξιολογήσεις νευρογνωστικής και νεφρικής λειτουργίας ως μέτρα παρακολούθησης που πραγματοποιούνται μόνον σε ασθενείς με δευτερεύουσα υπέρταση (19 ασθενείς: 9 που έλαβαν προηγουμένως θεραπεία με αλισκιρένη και 10 που έλαβαν προηγουμένως θεραπεία με εναλαπρίλη).

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες αλλαγές σε βάρος, ύψος, ή ΔΜΣ ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας από την Επίσκεψη αναφοράς μέχρι την μακροχρόνια Επίσκεψη 18 (Εβδομάδα 104) (πρωτεύουσα ανάλυση).

Σε ασθενείς μετά από 104 εβδομάδες (στην μακροχρόνια Επίσκεψη 19 [Εβδομάδα 156]), υπήρχαν μέσες μειώσεις των ελάχιστων τετραγώνων από την Επίσκεψη αναφοράς στο βάρος και στον ΔΜΣ και στις δύο ομάδες θεραπείας, με μία ελαφρώς μεγαλύτερη μείωση στην αλισκιρένη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εναλαπρίλη.

Υπήρχε μεγαλύτερη μέση αύξηση των ελάχιστων τετραγώνων από την τιμή αναφοράς στο ύψος μετά από 104 εβδομάδες (στην μακροχρόνια Επίσκεψη 19 [Εβδομάδα 156], ασθενείς με δευτερεύουσα υπέρταση) σε σύγκριση με την αύξηση που παρατηρήθηκε μετά από 52 εβδομάδες (στην μακροχρόνια Επίσκεψη 18 [Εβδομάδα 104], ασθενείς με πρωτεύουσα υπέρταση), που είναι αναμενόμενη σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς που βρίσκονται σε ανάπτυξη.

Τα αποτελέσματα των νευρογνωστικών αξιολογήσεων δείχνουν κάποια βελτίωση στις περισσότερες βαθμολογίες δοκιμών, χωρίς κάποια σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την αλισκιρένη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αλισκιρένης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης είναι περίπου 2-3%. Γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν την C_{max} κατά 85% και την AUC κατά 70%. Σε σταθερή κατάσταση συγκεντρώσεων, τα γεύματα με χαμηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν την C_{max} κατά 76% και την AUC_{0-tau} κατά 67% σε υπερτασικούς ασθενείς. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της αλισκιρένης ήταν παρόμοια όταν η λήψη έγινε με ένα ελαφρύ γεύμα ή σε κατάσταση νηστείας. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 5-7 ημέρες με χορήγηση άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2-φορές μεγαλύτερα απ' ό,τι με την αρχική δόση.

Μεταφορείς

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύρια εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 135 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η αλισκιρένη κατανέμεται εκτεταμένα στον εξωαγγειακό χώρο. Η δέσμευση της αλισκιρένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (47-51%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός

Περίπου 1,4% της συνολικής από στόματος δόσης μεταβολίζεται. Το ένζυμο το οποίο ευθύνεται για τον μεταβολισμό αυτό είναι το CYP3A4.

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 40 ώρες (εύρος 34-41 ώρες). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία στα κόπρανα (78%). Περίπου 0,6% της δόσης εντοπίζεται στα ούρα μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 9 l/h.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στην αλισκιρένη αυξήθηκε αναλογικά περισσότερο από ότι η αύξηση της δόσης. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης στο εύρος 75 με 600 mg, μια αύξηση κατά 2-φορές στη δόση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση κατά ~2,3 και 2,6-φορές στην AUC και την C_{max} , αντίστοιχα. Σε σταθερή κατάσταση, η μη-γραμμικότητα μπορεί να είναι πιο έντονη. Δεν έχουν αναγνωριστεί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την απόκλιση από τη γραμμικότητα. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ο κορεσμός των μεταφορέων στο σημείο της απορρόφησης ή στην οδό της ηπατοχολικής κάθαρσης.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Η αλισκιρένη είναι μια αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και την εθνικότητα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας. Η σχετική AUC και C_{max} της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήταν 0,8 έως 2 φορές υψηλότερες των επιπέδων σε υγιείς ασθενείς μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης και σε σταθερή κατάσταση. Αυτές οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν ωστόσο, δεν σχετίζονταν με τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δοσολογίας της αγωγής σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Χορήγηση μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης των 300 mg αλισκιρένης συνδέθηκε με πολύ μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης (μεταβολή της C_{max} μικρότερη από 1,2 φορές, αύξηση της AUC έως και 1,6 φορές) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το χρονοδιάγραμμα της αιμοδιύλισης δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Ως εκ τούτου, εάν η χορήγηση της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που λαμβάνουν αιμοκάθαρση θεωρείται αναγκαία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς. Ωστόσο, η χρήση της αλισκιρένης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική νόσο. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης της αλισκιρένης σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Η AUC είναι 50% υψηλότερη στους ηλικιωμένους (> 65 χρονών) από ότι σε ασθενείς νέας ηλικίας. Το φύλο, το σωματικό βάρος και η εθνικότητα δεν έχουν καμιά κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη θεραπείας με αλισκιρένη σε 39 παιδιατρικούς ασθενείς με υπέρταση ηλικίας 6 έως 17 ετών στην οποία χορηγούνταν ημερήσιες δόσεις αλισκιρένης 2 mg/kg ή 6 mg/kg ως κοκκία (3,125 mg/δισκίο), οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν υποδηλώνουν ότι η ηλικία, το σωματικό βάρος ή το φύλο

έχουν κάποια σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση στην αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη 8 εβδομάδων με μονοθεραπεία αλισκιρένης σε 267 παιδιατρικούς υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας από 6 έως 17 ετών, κυρίως υπέρβαρους/παχύσαρκους, οι κατώτερες συγκεντρώσεις αλισκιρένης σε κατάσταση νηστείας κατά την ημέρα 28 ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άλλες μελέτες τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά όπου χρησιμοποιήθηκαν παρόμοιες δόσεις αλισκιρένης (βλ. παράγραφο 5.1).

Τα αποτελέσματα από μία μελέτη *in vitro* του MDR1 σε ανθρώπινο ιστό κατέδειξαν ένα σχήμα στο οποίο η ωρίμανση του μεταφορέα MDR1 (P-gr) εξαρτάται από την ηλικία και τον ιστό. Παρατηρήθηκε μια υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων ως προς τα επίπεδα έκφρασης του mRNA (έως και 600 φορές). Η έκφραση του ηπατικού MDR1 mRNA ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε δείγματα από έμβρυα, νεογνά και βρέφη έως 23 μηνών.

Η ηλικία στην οποία το σύστημα μεταφοράς είναι ώριμο δεν μπορεί να καθοριστεί. Υπάρχει μία πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη σε παιδιά με ανώριμο σύστημα MDR1 (P-gr) (βλ. παράγραφο 'Μεταφορείς' παραπάνω και παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού, του αναπνευστικού ή του καρδιαγγειακού συστήματος. Ευρήματα κατά τη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα ήταν σύμφωνα με την γνωστή πιθανότητα τοπικά ερεθιστικής δράσης (γαστρεντερικός σωλήνας) ή τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της αλισκιρένης.

Δεν εντοπίστηκε δυναμικό καρκινογένεσης για την αλισκιρένη σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6 μηνών με διαγονιδιακούς ποντικούς. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδενοκαρκίνωμα του τυφλού εντέρου που καταγράφηκαν σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1.500 mg/kg/ημέρα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

Μολονότι η αλισκιρένη έχει γνωστή πιθανότητα τοπικά ερεθιστικής δράσης (γαστρεντερικός σωλήνας), τα όρια ασφαλείας που ελήφθησαν για ανθρώπους στη δόση των 300 mg κατά τη διάρκεια μίας μελέτης σε υγιείς εθελοντές, κρίθηκαν κατάλληλα σε 9-11 φορές βάσει των συγκεντρώσεων στα κόπρανα ή 6-φορές βάσει των συγκεντρώσεων στο βλεννογόνο σε σύγκριση με τα 250 mg/kg/ημέρα στη μελέτη καρκινογένεσης με αρουραίους.

Η αλισκιρένη δεν εμφάνισε οποιοδήποτε μεταλλαξιογόνο δυναμικό στις *in vitro* και *in vivo* μελέτες μεταλλαξιογένεσης.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με αλισκιρένη δεν αποκάλυψαν κανένα στοιχείο εμβρυϊκής τοξικότητας ή τερατογένεσης σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους ή 100 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια. Η γονιμότητα, η προγεννητική και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν στους αρουραίους σε δόσεις έως και 250 mg/kg/ημέρα. Οι δόσεις αυτές στους αρουραίους οδήγησαν σε συστηματική έκθεση 1 έως 4 και 5 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, από τη μέγιστη προτεινόμενη ανθρώπινη δόση (300 mg).

Μελέτες σε πειραματόζωα μικρής ηλικίας

Σε μία μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους μικρής ηλικίας 8 ημερών, η χορήγηση αλισκιρένης στα 100 mg/kg/ημέρα και στα 300 mg/kg/ημέρα (2,3- και 6,8-φορές επί τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) συσχετίστηκε με υψηλή θνησιμότητα και σοβαρή νοσηρότητα. Σε μία άλλη μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους μικρής ηλικίας 14 ημερών, η χορήγηση αλισκιρένης στα 300 mg/kg/ημέρα (8,5 φορές επί τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) συσχετίστηκε με καθυστερημένη θνησιμότητα. Η συστηματική έκθεση στην αλισκιρένη σε αρουραίους ηλικίας 8 ημερών ήταν >400 φορές υψηλότερη συγκριτικά με τους ενήλικες αρουραίους. Αποτελέσματα από

μία μηχανιστική μελέτη έδειξαν ότι η έκφραση του γονιδίου MDR1 (P-gr) σε αρουραίους μικρής ηλικίας ήταν σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με των ενήλικων αρουραίων. Η αυξημένη έκθεση στην αλυσκινίνη για τους αρουραίους μικρής ηλικίας φαίνεται να αποδίδεται κυρίως στην έλλειψη ωρίμανσης της P-gr στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, υπάρχει μία πιθανότητα υπέρβασης του ορίου έκθεσης στην αλυσκινίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανώριμο σύστημα εκροής MDR1 (βλ. Παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κροσποβιδόνη, τύπου A
Μαγνήσιο στεατικό
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη, K-30
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Τάλκης
Μέλαν σιδήρου οξειδίου (E 172)
Ερυθρό σιδήρου οξειδίου (E 172)
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C . Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) – Alu:

Συσκευασίες μονάδων που περιέχουν 14, 28, 30, 50, 56, 90 ή 98 δισκία.

Συσκευασίες μονάδων που περιέχουν 56x1 δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 (20x14) δισκία.

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 (2x49x1) δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) – Alu:

Συσκευασίες μονάδων που περιέχουν 14, 28, 30, 50, 56, 90 ή 98 δισκία.

Συσκευασίες μονάδων που περιέχουν 56x1 δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 (20x14) δισκία.

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 (2x49x1) δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/031-040

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2007
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του/των παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Delpharm Milano S.R.L.,
Via Carnevale, 1,
Segrate (MI),
20054,
Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS) ΑΠΟ PCTFE/PVC****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλισκιρένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C .
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/405/021	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/022	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/023	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/024	50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/025	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/026	56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/027	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/028	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasilez 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER) (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΗ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλίσκικρένη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LXO Ireland DAC

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS) ΑΠΟ PCTFE/PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλισκιρένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.
49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C .
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/405/029	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49)
EU/1/07/405/030	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rasilez 150 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS) ΑΠΟ PCTFE/PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλίσκικρένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλίσκικρένης (ως ημιφουμαρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία: 280 (20 συσκευασίες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολλαπλή συσκευασία: 98 (2 συσκευασίες των 49 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C .
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/405/029	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rasilez 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS) ΑΠΟ PCTFE/PVC****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλισκιρένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C .
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/405/031	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/032	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/033	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/034	50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/035	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/036	56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/037	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/405/038	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasilez 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER) (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΗ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλισκιρένη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LXO Ireland DAC

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS) ΑΠΟ PCTFE/PVC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλισκιρένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.
49 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C .
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/405/039	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49)
EU/1/07/405/040	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rasilez 300 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS) ΑΠΟ PCTFE/PVC****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλίσκικρένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκικρένης (ως ημιφουμαρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία: 280 (20 συσκευασίες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολλαπλή συσκευασία: 98 (2 συσκευασίες των 49 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C .
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/405/039	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49)
EU/1/07/405/040	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rasilez 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλισκιρένη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rasilez και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rasilez
3. Πώς να πάρετε το Rasilez
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rasilez
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rasilez και ποια είναι η χρήση του

Αυτό το φάρμακο περιέχει μία δραστική ουσία που ονομάζεται αλισκιρένη. Η αλισκιρένη ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της ρενίνης. Οι αναστολείς της ρενίνης μειώνουν την ποσότητα της αγγειοτενσίνης II που μπορεί να παράγει ο οργανισμός. Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί τη σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων, γεγονός που αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η μείωση της ποσότητας της αγγειοτενσίνης II επιτρέπει στα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν, γεγονός που μειώνει την αρτηριακή πίεση.

Αυτό βοηθά στη μείωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ενήλικες ασθενείς. Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν αυτό συνεχιστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να καταστραφούν τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών, καθώς και να προκληθεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή ή νεφρική ανεπάρκεια. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης αυτών των διαταραχών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rasilez

Μην πάρετε το Rasilez

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλισκιρένη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός/ή, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει τις ακόλουθες μορφές αγγειοοιδήματος (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα):
 - αγγειοοίδημα ενώ παίρνετε αλισκιρένη.
 - κληρονομικό αγγειοοίδημα.
 - αγγειοοίδημα άγνωστης αιτίας.
- κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών της εγκυμοσύνης ή εάν θηλάζετε, βλ. παράγραφο “Κύηση και θηλασμός”.

- σε περίπτωση που λαμβάνετε κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος ή για άλλες καταστάσεις, π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα), ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων) ή κινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
- σε περίπτωση που έχετε διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη
 - ή
 - έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II όπως η βαλσαρτάνη, τελμισεαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη.
- σε περίπτωση που ο ασθενής είναι ηλικίας μικρότερης από 2 ετών.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Rasilez:

- σε περίπτωση που λαμβάνετε διουρητικό (ένα είδος φαρμάκου που αυξάνει την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας).
- σε περίπτωση που λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη
 - ή
 - έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II όπως η βαλσαρτάνη, τελμισεαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη.
- σε περίπτωση που έχετε νεφρική δυσλειτουργία, ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν αυτό το φάρμακο είναι κατάλληλη θεραπεία για σας και ενδέχεται να σας συστήσει συστηματική παρακολούθηση.
- σε περίπτωση που έχετε ήδη παρουσιάσει αγγειοοίδημα (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα). Αν αυτό συμβεί, σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που έχετε στένωση της νεφρικής αρτηρίας (στένωση των αιμοφόρων αγγείων του ενός ή και των δύο νεφρών).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (έναν τύπο καρδιακής νόσου στην οποία η καρδιά δε μπορεί να στείλει αρκετό αίμα σε όλα τα μέρη του σώματος).

Εάν έχετε σοβαρή και εμμένουσα διάρροια θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Rasilez.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Δείτε επίσης την παράγραφο «Μην πάρετε το Rasilez».

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε μωρά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας από 2 έως κάτω των 6 ετών και δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει γιατί η ασφάλεια και τα οφέλη αυτού του φαρμάκου δεν είναι γνωστά για αυτό τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Η συνήθης συνιστώμενη δόση έναρξης της αλisciκρένης σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι 150 mg. Στην πλειονότητα των ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, η δόση των 300 mg Rasilez δεν κατέδειξε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τη δόση των 150 mg.

Άλλα φάρμακα και Rasilez

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ίσως χρειαστεί ο γιατρός σας να σας αλλάξει τη δόση και/ή να λάβετε άλλες προφυλάξεις εάν σας χορηγείται κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα του καλίου στο αίμα σας. Αυτά περιλαμβάνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου.
- Φουροσεμίδη ή τορασεμίδη, φάρμακα που ανήκουν στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας.
- ένα «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» ή έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» (δείτε επίσης τις ενότητες «Μην πάρετε το Rasilez» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».
- κετοконаζόλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- βεραπαμίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, την ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού ή τη θεραπεία της στηθάγχης.
- κάποιοι τύποι παυσίπονων που ονομάζονται μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Το Rasilez με τροφή και ποτό

Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο είτε με ένα ελαφρύ γεύμα ή χωρίς γεύμα μία φορά ημερησίως, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα. Θα πρέπει να αποφεύγετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό φρούτων και/ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων), καθώς θα μπορούσε να προκληθεί μείωση στην αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος (βλ. παράγραφο 'Μην πάρετε το Rasilez'). Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, σταματήστε αμέσως να το παίρνετε και ενημερώστε τον γιατρό σας. Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Κανονικά ο γιατρός σας θα σας συστήσει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο πριν μείνετε έγκυος και θα σας συστήσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί αυτού του φαρμάκου. Δεν συνιστάται στα πρώτα στάδια της κύησης και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιείται μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκέφτεστε να ξεκινήσετε θηλασμό. Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται σε μητέρες που θηλάζουν και εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ο γιατρός σας θα επιλέξει άλλη θεραπεία για σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη και αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα συγκέντρωσης. Πριν οδηγήσετε κάποιο όχημα, χρησιμοποιήσετε μηχανήματα ή εκτελέσετε άλλες δραστηριότητες που απαιτούν συγκέντρωση, βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε πώς σας επηρεάζει αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Rasilez

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση συχνά δεν αισθάνονται συμπτώματα. Αρκετοί μπορεί να νιώθουν φυσιολογικά. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το φάρμακο αυτό σύμφωνα με τις συμβουλές του

γιατρού σας ώστε να έχετε τα καλύτερα αποτελέσματα και να μειώσετε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Τηρείτε τα ραντεβού με το γιατρό σας ακόμα κι αν αισθάνεστε καλά.

Η συνήθης αρχική δόση είναι ένα δισκίο των 150 mg άπαξ ημερησίως. Η επίδραση στη μείωση της πίεσης του αίματος παρατηρείται εντός δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ηλικιωμένα άτομα

Η συνήθης συνιστώμενη δόση έναρξης της αλισκιρένης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 150 mg. Με τη δόση των 300 mg αλισκιρένης δεν παρατηρείται επιπρόσθετο όφελος ως προς τη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω σε σύγκριση με τη δόση των 150 mg.

Ανάλογα με τον τρόπο που αντιδράτε στη θεραπεία ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία υψηλότερη δόση του ενός δισκίου των 300 mg άπαξ ημερησίως. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μαζί με αυτό το φάρμακο και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.

Τρόπος χορήγησης

Καταπίνετε ολόκληρο το δισκίο με νερό. Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο μία φορά ημερησίως, πάντα με ή πάντα χωρίς τροφή, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα. Θα πρέπει να καθιερώσετε ένα κατάλληλο ημερήσιο πρόγραμμα για να παίρνετε το φάρμακο κατά τον ίδιο τρόπο κάθε μέρα, σε ένα τακτικό μοτίβο όσον αφορά την ώρα των γευμάτων σας. Θα πρέπει να αποφεύγετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό φρούτων και/ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός μπορεί να προσαρμόσει τη δόση ανάλογα με τη μέτρηση της αρτηριακής σας πίεσης.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rasilez από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε παρά πολλά δισκία από αυτό το φάρμακο, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rasilez

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση αυτού του φαρμάκου, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε και μετά πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, απλώς πάρτε την τη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές (μη γνωστή συχνότητα):

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν συμβεί οτιδήποτε από τα παρακάτω:**

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμός, οίδημα στο πρόσωπο ή στα χείλη ή στη γλώσσα, δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα): Διάρροια, πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία), υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, ζάλη.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα): Δερματικό εξάνθημα (μπορεί επίσης να είναι σημάδι αλλεργικών αντιδράσεων ή αγγειοοίδημα – βλ. «Σπάνιες» ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω), προβλήματα στα νεφρά συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων), οίδημα στα χέρια, στους αστραγάλους ή στα πόδια (περιφερικό οίδημα), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (τοξική επιδερμική νεκρόλυση η/και αντιδράσεις του στοματικού

βλεννογόνου – κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός), χαμηλή αρτηριακή πίεση, αίσθημα παλμών, βήχας, κνησμός, εξάνθημα με κνησμό (κνίδωση), ηπατικά ένζυμα αυξημένα.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα): αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα, μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο αίμα (αναιμία), μειωμένα επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων, κοκκίνισμα του δέρματος (ερύθημα).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): αίσθημα περιστροφής, χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα, δυσκολία στην αναπνοή, ναυτία, έμετος, σημεία ηπατικής διαταραχής (ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα δέρματος και ματιών).

Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ίσως χρειαστεί να διακόψετε το Rasilez.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσετε το Rasilez

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rasilez

- Η δραστική ουσία είναι η αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική). Το Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει 150 mg αλισκιρένης και το Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει 300 mg αλισκιρένης.

Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική). Τα άλλα συστατικά είναι κροσποβιδόνη τύπου Α, υπρομελλόζη υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s), μαγνήσιο στεατικό, πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, κυτταρίνη μικροκρυσταλική, ποβιδόνη Κ-30, πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές, τάλκης, τιτανίου διοξείδιο (Ε 171), σιδήρου οξείδιο μέλαν (Ε 172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (Ε 172).

Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική). Τα άλλα συστατικά είναι κροσποβιδόνη τύπου Α, υπρομελλόζη υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s), μαγνήσιο στεατικό, πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, κυτταρίνη μικροκρυσταλική, ποβιδόνη Κ-30, πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές, τάλκης, τιτανίου διοξείδιο (Ε 171), σιδήρου οξείδιο μέλαν (Ε 172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (Ε 172).

Εμφάνιση του Rasilez και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοιχτού-ροζ χρώματος, αμφίκυρτα, στρογγυλά δισκία, με εντυπωμένα τα “IL” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά.

Τα Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοιχτού κόκκινου χρώματος, αμφίκυρτα, ωοειδούς σχήματος δισκία, με εντυπωμένα τα “IU” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά.

Τα Rasilez 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται στις ακόλουθες συσκευασίες:

- Συσκευασίες μονάδων που περιέχουν 14, 28, 30, 50, 56, 90 ή 98 δισκία
- Συσκευασίες μονάδων που περιέχουν 56x1 δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης
- Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 (20x14) δισκία
- Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 (2x49x1) δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης

Τα Rasilez 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται στις ακόλουθες συσκευασίες:

- Συσκευασίες μονάδων που περιέχουν 14, 28, 30, 50, 56, 90 ή 98 δισκία
- Συσκευασίες μονάδων που περιέχουν 56x1 δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης
- Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 (20x14) δισκία
- Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 (2x49x1) δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

Delpharm Milano S.R.L.,
Via Carnevale, 1,
Segrate (MI),
20054,
Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>