

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rasilez 150 mg potahované tablety
Rasilez 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rasilez 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras).

Rasilez 300 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Rasilez 150 mg potahované tablety

Světlerůžové, bikonvexní, kulaté tablety s potiskem „IL“ na jedné straně a „NVR“ na straně druhé.

Rasilez 300 mg potahované tablety

Světlečervené, bikonvexní, oválné tablety s potiskem „IU“ na jedné straně a „NVR“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rasilez je 150 mg jednou denně. U pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven, může být dávka zvýšena na 300 mg jednou denně.

Antihypertenzní účinek je přítomen v dostatečné míře (85-90 %) za dva týdny po zahájení léčby dávkou 150 mg jednou denně.

Rasilez může být podáván samotný nebo v kombinaci s jinými antihypertenzními přípravky s výjimkou použití v kombinaci s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 4.4 a 5.2). Aliskiren se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 5.2).

Starší pacienti ve věku 65 let a více

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Pediatrická populace

Rasilez je u dětí ve věku od narození do 2 let kontraindikován. Z důvodu obav ohledně bezpečnosti se Rasilez nemá používat u dětí ve věku od 2 do 6 let z důvodu potenciální nadměrné expozice aliskirenu (viz body 4.3, 4.4, 5.2 a 5.3). Bezpečnost a účinnost Rasilezu u dětí ve věku od 6 do 17 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2. Použití Rasilezu se u této populace nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se trochou vody. Přípravek Rasilez má být užíván jednou denně, vždy s jídlem nebo vždy bez jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Pacienti si mají zavést vhodný denní rozvrh příjmu léčivého přípravku a dodržovat stabilně časovou spojitost s příjmem jídla. Nedoporučuje se současné podávání s ovocnými šťávami a/nebo s nápoji obsahujícími rostlinné výtažky (včetně bylinných čajů) (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými P-glykoproteinovými (P-gp) inhibitory, a jinými účinnými P-gp inhibitory (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání Rasilezu s inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II (ARB) je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).
- Děti od narození do věku 2 let (viz body 4.2 a 5.3)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Rasilez ukončena (viz bod 4.8).

Aliskiren má být používán s opatrností u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním (New York Heart Association [NYHA] funkční třída III-IV) (viz bod 5.1).

Aliskiren je nutné používat s obezřetností u pacientů se srdečním selháním léčených furosemidem nebo torasemidem (viz bod 4.5).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, cévní mozková příhoda, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Duální blokáda RAAS kombinací aliskirenu s ACEI nebo ARB se proto nedoporučuje. Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Riziko symptomatické hypotenze

Po zahájení léčby aliskirenem se může objevit symptomatická hypotenze v následujících případech:

- Pacienti se značnou objemovou deplecí nebo pacienti s deplecí solí (t.j. ti, kteří užívají vysoké dávky diuretik) nebo
- Kombinované užívání aliskirenu u jiných látek působících na RAAS.

Objemová deplece a deplece solí má být upravena před podáním přípravku Rasilez nebo má být léčba zahájena pod přísným lékařským dohledem.

Porucha funkce ledvin

V klinických studiích nebyl aliskiren zkoumán u pacientů s hypertenzí, kteří trpěli závažnou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ nebo $1,70$ mg/dl u žen a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ nebo $2,00$ mg/dl u mužů a/nebo $\text{GFR} < 30$ ml/min/1,73 m^2), s dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Nedoporučuje se ho podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 30$ ml/min/1,73 m^2).

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, pokud je aliskiren podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, závažného nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

Po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

Stenóza renální arterie

Data z kontrolované klinické studie o podávání aliskirenu pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná. Přesto existuje zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. U těchto pacientů je zapotřebí opatrnosti. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka).

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory

angiotenzinového receptoru) (viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8).

V peregistrační observační studii bylo souběžné podávání aliskirenu s inhibitory ACE nebo ARB spojeno se zvýšeným rizikem angioedému. Mechanismus tohoto účinku nebyl stanoven. Všeobecně se duální blokáda systému RAAS kombinací aliskirenu s inhibitory ACE nebo ARB nedoporučuje (viz bod „Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)“ výše a také body 4.5 a 4.8).

Zvláštní opatření je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Pediatrická populace

Aliskiren je substrát pro P-glykoprotein P-gp, proto je zde potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu u dětí s nezralým P-gp lékovým transportérem. Věk zralosti transportéru nelze určit (viz body 5.2 a 5.3), proto je Rasilez kontraindikován u dětí od narození do 2 let, a nemá se používat u dětí ve věku od 2 do 6 let (viz bod 4.2 a 4.3). Bezpečnost a účinnost aliskirenu u dětí ve věku od 6 do 17 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované (viz bod 4.3)

Silné inhibitory P-gp

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučené

Ovocná šťáva a nápoje obsahující rostlinné extrakty

Podání ovocné šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání grapefruitové šťávy s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61 % a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38 %. Při současném podání aliskirenu 150 mg s pomerančovou šťávou došlo ke snížení AUC aliskirenu o 62 % a s jablčnou šťávou došlo ke snížení AUC aliskirenu o 63 %. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že komponenty ovocné šťávy inhibují polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být ovocná šťáva podávána současně s aliskirenem. Vliv nápojů obsahujících rostlinné extrakty (včetně bylinných čajů), na absorpci aliskirenu nebyl zkoumán. Nicméně, látky potenciálně inhibující polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu, jsou rozsáhle obsaženy v ovoci, zelenině a mnoha dalších

rostlinných produktech. Proto se aliskiren nemá užívat s nápoji s obsahem rostlinných extraktů, včetně bylinných čajů (viz bod 4.2).

Duální blokáda RAAS s aliskirenem, ARB nebo ACEI

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACEI, ARB nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Nutná obezřetnost při současném podání

Interakce P-gp

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu (viz bod 5.2). Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu přibližně o 50 %. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a P-gp inhibitory mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou P-gp inhibitory více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

Středně silné inhibitory P-gp

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76%, respektive 97% zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích shledán jako dobře tolerovaný. Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižuje exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku

Současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin) může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se rutinní sledování hladin draslíku.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID)

NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání kombinace aliskirenu s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

Furosemid a torasemid

Současné perorální podání aliskirenu a furosemidu nemělo vliv na farmakokinetiku aliskirenu, ale snižovalo expozici furosemidu o 20-30 % (vliv aliskirenu na furosemid podávaný intramuskulárně nebo intravenózně nebyl zkoumán). Po opakovaných dávkách furosemidu (60 mg/den) podávaných současně s aliskirenem (300 mg/den) pacientům se srdečním selháním došlo ke snížení vylučování sodíku močí a redukcí objemu moči během prvních 4 hodin o 31 %, respektive 24 %, v porovnání se samotným furosemidem. Průměrná hmotnost pacientů současně léčených furosemidem a 300 mg aliskirenu (84,6 kg) byla vyšší než hmotnost pacientů léčených samotným furosemidem (83,4 kg). Menší změny ve farmakokinetice a účinnosti furosemidu byly pozorovány u aliskirenu 150 mg/den.

Dostupné klinické údaje nenaznačují, že při souběžném podávání aliskirenu byly použity vyšší dávky

torasemidu. Je známo, že vylučování torasemidu ledvinami je zprostředkováno organickými aniontovými transportéry (OAT). Aliskiren je jen minimálně vylučován ledvinami, a to pouze 0,6 % dávky aliskirenu v moči po perorálním podání (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u aliskirenu bylo prokázáno, že je substrátem pro organický anionty transportující polypeptid 1A2 (OATP1A2) (viz bod „Inhibitory organických anionty transportujících polypeptidů (OATP)“ níže), je zde potenciál aliskirenu snížit expozici torasemidu v plazmě interferencí do absorpčního procesu.

U pacientů léčených současně aliskirenem a furosemidem per os nebo torasemidem, se proto doporučuje monitorování účinků furosemidu nebo torasemidu při zahájení léčby a úprava dávek furosemidu, torasemidu nebo aliskirenu, aby se zabránilo změnám objemu extracelulární tekutiny a možné nadměrné objemové zátěži (viz bod 4.4).

Warfarin

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

Interakce s potravou

Přestože potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci aliskirenu, účinnost aliskirenu se ukázala být podobná, pokud se užíval buď s lehkým jídlem, nebo bez jídla (viz bod 4.2). Dostupné klinické údaje nenaznačují aditivní účinek různých typů potravin a / nebo nápojů, nicméně potenciální snížení biologické dostupnosti aliskirenu v důsledku tohoto aditivního účinku nebylo sledováno, a proto nemůže být vyloučeno.

Farmakokinetické interakce s ostatními léčivými přípravky

Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, alopurinol, isosorbidmononitrát a hydrochlorothiazid.

Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem (↓28 %), amlodipinem (↑29 %) nebo cimetidinem (↑19 %) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v C_{max} nebo AUC přípravku Rasilez. Při podávání s atorvastatinem se AUC a C_{max} přípravku Rasilez v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání přípravku Rasilez nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro přípravek Rasilez a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.

Přípravek Rasilez může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

Interakce CYP450

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

P-gp substráty nebo slabé inhibitory

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenololem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50 %. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost přípravku Rasilez. Induktory P-gp (třezalka tečkovaná, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost přípravku Rasilez snižovat.

Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz bod „Ovocná šťáva a nápoje obsahující rostlinné extrakty“ výše).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na RAAS však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na RAAS, aliskiren by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3). Zdravotničtí pracovníci, kteří předepisují jakoukoli látku působící na RAAS, mají ženy ve fertilním věku informovat o potenciálním riziku těchto látek během těhotenství. Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, měla by tudíž být léčba ukončena.

Kojení

Není známo, zda se aliskiren/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Aliskiren je vylučován do mléka kojících potkanů. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Aliskiren se nemá užívat během kojení.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rasilez má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se musí myslet na to, že při léčbě Rasilezem se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Závažné nežádoucí účinky zahrnují anafylaktické reakce a angioedém, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh a mohou se vyskytnout vzácně (méně než 1 případ na 1000 pacientů). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost aliskirenu byla hodnocena u více než 7800 pacientů včetně 2300 pacientů, kteří byli léčeni po dobu více než 6 měsíců a u 1200 pacientů léčených déle než 1 rok. Nežádoucí účinky jsou řazeny sestupně dle očekávané frekvence výskytu podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Anafylaktické reakce, hypersenzitivní reakce
Poruchy nervového systému	
Časté:	Závratě
Poruchy ucha a labyrintu	
Není známo:	Vertigo
Srdeční poruchy	
Méně časté:	Palpitace, periferní edém
Cévní poruchy	
Méně časté:	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	Kašel
Není známo:	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem
Není známo:	Nauzea, zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo:	Jaterní poruchy*, žloutenka, hepatitis, jaterní selhání**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté:	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně syndromu Stevens Johnson, toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakcí sliznice úst, vyrážka, svědění, kopřivka
Vzácné:	Angioedém, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté:	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
Vyšetření	
Časté:	Hyperkalemie
Méně časté:	Zvýšené hladiny jaterních enzymů
Vzácné:	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit, zvýšení krevního kreatininu
Není známo:	Hyponatremie

*V ojedinělých případech jaterního onemocnění s klinickými příznaky a laboratorními důkazy výraznější poruchy funkce jater.

**Včetně jednoho případu „fulminantního selhání jater“ hlášeného po uvedení na trh, u něhož nemohla být vyloučena příčinná souvislost s aliskirenem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí a angioedému

V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a hypersenzitivní reakce během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly také zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího hypersenzitivní reakci/angioedému (zvláště potíže

s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musejí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Artralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

Porucha funkce ledvin

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Laboratorní nálezy

V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním aliskirenu méně často. V klinických studiích neměl Rasilez u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly na lačno, glukózu na lačno nebo kyselinu močovou.

Hemoglobin a hematokrit

Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných látek působících na renin-angiotenzinový systém, např. u ACEI a ARB.

Sérový draslík

Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

Pediatrická populace

Aliskiren byl hodnocen z hlediska bezpečnosti v randomizované, dvojitě zaslepené, 8-týdenní studii u 267 pacientů s hypertenzí ve věku 6 – 17 let, většinou pacientů s nadváhou/obézních, s následným prodloužením studie zahrnujícím 208 pacientů léčených po dobu 52 týdnů. Byla provedena dodatečná neintervenční, observační, prodloužená studie trvající 52 až 104 týdnů u 106 pacientů (nebyla podána žádná hodnocená léčba) s cílem vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost s ohledem na růst a vývoj dětí ve věku 6–17 let, s hypertenzí (primární nebo sekundární) ve výchozím stavu v hlavní studii, které byly dříve léčeny aliskirenem.

Četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí byly všeobecně podobné těm účinkům, které byly pozorovány u dospělých s hypertenzí. Celkově nebyl pozorován žádný klinicky relevantní nepříznivý dopad na pediatrické pacienty ve věku od 6 do 17 let po léčbě aliskirenem až po dobu jednoho roku, na základě hodnocení fyzického vývoje u pacientů s primární nebo sekundární hypertenzí a hodnocení neurokognitivního vývoje pouze u pacientů se sekundární hypertenzí (19 pacientů: 9 pacientů dříve léčených aliskirenem a 10 pacientů dříve léčených enalapilem) (viz bod 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

U lidí je dostupné jen omezené množství dat týkajících se předávkování. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem aliskirenu.

Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze musí být zahájena podpůrná léčba.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (< 2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu, ATC kód: C09XA02

Mechanismus účinku

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Farmakodynamické účinky

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní látky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními látkami. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současné době znám.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávce 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v časných ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg. 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, BMI a etnické příslušnosti. Aliskiren byl studován u 1 864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl aliskiren podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních látek, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil Rasilez systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním aliskirenu k diuretiku hydrochlorthiazidu, blokátoru kalciového kanálu amlodipinu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Aliskiren vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorthiazidem. U pacientů, u kterých nebylo dosaženo odpovídající terapeutické odpovědi po podání 5 mg blokátoru kalciového kanálu amlodipinu, mělo přidání aliskirenu v dávce 150 mg aditivní účinek na snížení krevního tlaku, který byl podobný jako u těch, kteří dostávali zvýšenou dávku amlodipinu na 10 mg, ale s nižší incidencí edému (výskyt edému po kombinaci aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg byl 2,1 %, po amlodipinu 10 mg byl 11,2 %).

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnáována s terapií ramipriem v 9-měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren

150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferiorností aliskirenu vůči ramiprilu ve zvolených dávkách, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášitelnost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramiprilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8-týdenní studii u 754 hypertenzních starších pacientů (≥ 65 let) a velmi starých osob (30 % ≥ 75 let) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytl statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů. V analýze shromážděných dat o účinnosti a bezpečnosti z klinických studií s dobou trvání až 12 měsíců nebyl u starších pacientů (≥ 65 let) statisticky významný rozdíl ve snížení krevního tlaku mezi aliskirenem 300 mg a aliskirenem 150 mg.

U obězních pacientů s hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo odpovídající terapeutické odpovědi po podání 25 mg HCTZ, vyvolalo přidání aliskirenu další snížení krevního tlaku, které bylo podobné jako přidání 300 mg irbesartanu nebo 10 mg amlodipinu.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených aliskirenem v monoterapii. Hypotenze byla také méně častá (< 1 %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzivy. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36-měsíční studii u 820 subjektů s ischemickou dysfunkcí levé komory nebyly u aliskirenu v porovnání s placebem při současné standardní terapii pozorovány změny v remodelaci srdečních komor hodnocené jako objem levé srdeční komory na konci systoly.

Kombinovaná četnost kardiovaskulární smrti, hospitalizace pro srdeční selhání, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a resuscitované náhlé smrti byly podobné u aliskirenu i placeba. Nicméně u pacientů léčených aliskirenem byla v porovnání s placebem významně vyšší četnost hyperkalémie, hypotenze a poruch funkce ledvin.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Konečné výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cílový parametr 1,097 ve prospěch placeba (95,4 % interval spolehlivosti: 0,987; 1,218; oboustranné $p=0,0787$). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt nežádoucích příhod (38,2 % oproti 30,3 %). Zejména se zvýšila četnost renální dysfunkce (14,5 % oproti 12,4 %), hyperkalémie (39,1 % oproti 29,0 %), příhod se vztahem k hypotenzii (19,9 % oproti 16,3 %) a rozhodných parametrů mozkové mrtvice (3,4 % oproti 2,7 %). Zvýšená četnost mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Přidání aliskirenu 150 mg (a navýšení dávky na 300 mg pokud bylo tolerováno) ke konvenční léčbě, bylo hodnoceno ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované randomizované studii u 1639 pacientů se sníženou ejekční frakcí, hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání (třída NYHA III-IV), kteří byli na počátku studie hemodynamicky stabilní. Primárním cílem bylo stanovení kardiovaskulární mortality nebo rehospitalizace pro srdeční selhání během 6 měsíců, sekundární cílové parametry byly hodnoceny do 12 měsíců.

Studie neprokázala přínos při podání aliskirenu ke standardní léčbě akutního srdečního selhání a prokázala zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetes mellitus. Výsledky studie ukázaly nesignifikantní účinek aliskirenu s poměrem rizika 0,92 (95% interval spolehlivosti: 0,76 - 1,12; $p=0,41$, aliskiren oproti placebu). Různé léčebné účinky aliskirenu byly zaznamenány u celkové mortality do 12 měsíců v závislosti na přítomnosti diabetes mellitus. V podskupině pacientů s diabetes mellitus byla hodnota poměru rizik 1,64 ve prospěch placeba (95% interval spolehlivosti: 1,15 - 2,33), zatímco poměr rizik v podskupině pacientů bez diabetu byl 0,69 ve prospěch aliskirenu (95% interval spolehlivosti: 0,50-0,94), p -hodnota pro interakci = 0,0003. Zvýšený výskyt hyperkalémie (20,9 % oproti 17,5 %), poškození ledvin / renální selhání (16,6 % oproti 12,1 %) a hypotenze (17,1 % oproti 12,6 %) byl pozorován ve skupině aliskirenu ve srovnání s placebem a větší výskyt byl pacientů s diabetem.

Aliskiren byl hodnocen z hlediska přínosu v oblasti kardiovaskulární mortality a morbidity ve dvojitě zaslepené randomizované studii s aktivním komparátorem u 7 064 pacientů s chronickým srdečním selháním a redukovanou ejekční frakcí levé komory, z nichž 62 % mělo v anamnéze hypertenzi. Primární cílový parametr byl složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin a první hospitalizace pro srdeční selhání.

V této studii byl aliskiren v cílové dávce 300 mg srovnáván s enalapilem v cílové dávce 20 mg, když byl přidán ke standardní léčbě, která zahrnovala beta-blokátory (a antagonisty mineralokortikoidních receptorů u 37 % pacientů) a diuretika podle potřeby. Tato studie také hodnotila kombinaci aliskirenu a enalaprilu. Průměrné trvání dalšího sledování bylo 3,5 roku. Konečné výsledky studie neprokázaly statisticky významně, že aliskiren byl non-inferiorní k enalaprilu v primárním cílovém parametru, avšak nebyl zde v podstatě žádný rozdíl v pozorovaných poměrech výskytu mezi aliskirenem a enalapilem (poměr rizika 0,99 s 95% intervalem spolehlivosti: 0,90-1,10). Nebyl zde žádný významný přínos přidání aliskirenu k enalaprilu (primární cílový parametr: poměr rizika 0,93 s 95% intervalem spolehlivosti: 0,85-1,03; $p=0,1724$; kombinace versus enalapril). Účinky léčby byly podobné u pacientů s diabetem a s renální nedostatečností. Výskyt posouzené cévní mozkové příhody nebyl významně odlišný mezi skupinou pacientů užívajících aliskiren a skupinou užívajících enalapril (4,4 % versus 4,0 %; HR 1,12; 95% CI 0,848; 1,485) nebo mezi kombinací a skupinou s enalapilem (3,7 % versus 4,0 %; HR 0,93; 95% CI 0,697; 1,251). Výskyt nežádoucích příhod měl tendenci být vyšší u pacientů s diabetem nebo s $GFR < 60$ ml/min/1,73 m² nebo ve věku ≥ 65 let, ale nebyl zde rozdíl mezi pacienty léčenými aliskirenem a pacienty léčenými enalapilem.

Výskyt určitých nežádoucích příhod byl podobný mezi skupinami s aliskirenem a enalapilem, ale byl zaznamenán zvýšený výskyt nežádoucích příhod u kombinace aliskirenu a enalaprilu: hyperkalémie (21,4 % u kombinace aliskirenu a enalaprilu, 13,2 % u aliskirenu a 15,9 % u enalaprilu), porucha funkce ledvin/renální selhání (23,2 %, 17,4 % a 18,7 %) a příhody související s hypotenzí (27,0 %, 22,3 % a 22,4 %).

Bylo zaznamenáno statisticky významné zvýšení výskytu synkopy u kombinace aliskirenu a enalaprilu v porovnání s enalapilem ve všeobecné populaci (4,2 % versus 2,8 %; RR 1,51; 95% CI 1,11-2,05) a v podskupinách s NYHA třídou I/II (4,8 % versus 3,0 %; RR 1,62; 95% CI 1,14-2,29).

Výskyt atriální fibrilace byl 11,1 % ve skupině s kombinací aliskirenu a enalaprilu, 13,3 % ve skupině s aliskirenem a 11,0 % ve skupině s enalapilem.

Statisticky významně vyšší incidence ve výskytu srdečního selhání a ischemické cévní mozkové příhody byly také zjištěny u aliskirenu v porovnání s enalapilem u pacientů s NYHA I/II s hypertenzí, a ve výskytu chronického srdečního selhání a komorové extrasystoly u pacientů s NYHA III/IV

s hypertenzí. U kombinace aliskirenu s enalapilem byly statisticky významné rozdíly v poměru nestabilní anginy pectoris v porovnání s enalapilem.

V subpopulaci starších pacientů s anamnézou hypertenze a chronického srdečního selhání třídy I-II nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve výsledcích účinnosti, nebo bezpečnosti v porovnání s celkovou studovanou populací.

Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojitě zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

Pediatrická populace

V multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, 8-týdenní studii s monoterapií aliskirenu (3 skupiny dávek podle kategorie hmotnosti [≥ 20 kg až < 50 kg; ≥ 50 kg až < 80 kg; ≥ 80 kg až ≤ 150 kg]: nízká 6,25 / 12,5 / 25 mg [0,13-0,31 mg / kg]; střední 37,5 / 75/150 mg [0,75 -1,88 mg / kg], a vysoká dávka 150/300/600 mg [3,0 - 7,5 mg / kg] s širokým dávkovým poměrem mezi nízkou, střední a vysokou skupinou dávky [1: 6: 24]) u 267 pediatrických pacientů, většinou s nadváhou/obézních, s hypertenzí ve věku 6 až 17 let, aliskiren snížil krevní tlak během monitorování v ordinaci či při ambulantním monitoringu v závislosti na dávce během počátečních 4 týdnů fáze studie nastavování dávky (fáze 1). Nicméně v následujících 4 týdnech randomizované fáze studie zahrnující přerušení léčby (fáze 2), se účinek aliskirenu překrýval s účinky pozorovanými u pacientů užívajících placebo u všech dávkových skupin (nízká, $p = 0,8894$, střední, $p = 0,9511$; vysoká, $p = 0,0563$). Průměrné rozdíly mezi aliskirenem a placebem u nízkých a středních dávkových skupin byly $< 0,2$ mmHg. Léčba aliskirenem byla v této studii dobře tolerována.

Tato studie byla prodloužena 52-týdenní, dvojitě zaslepenou, randomizovanou studií k vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti aliskirenu v porovnání s enalapilem u 208 pediatrických pacientů s hypertenzí ve věku od 6 do 17 let (na základě výchozích hodnot v předchozí studii). Zahajovací dávka v každé skupině byla stanovena v závislosti na hmotnosti pro tři skupiny: ≥ 20 kg až < 50 kg, ≥ 50 kg až < 80 kg a ≥ 80 kg až ≤ 150 kg. Zahajovací dávky aliskirenu byly 37,5/75/150 mg ve skupině s nízkou, střední a vysokou hmotností. Zahajovací dávky enalaprilu byly 2,5/5/10 mg ve skupině s nízkou, střední a vysokou hmotností. Dobrovolná titrace dávek odpovídajícího studijního léku na další vyšší úroveň dávek na základě hmotnosti byla dostupná zdvojnásobením s každou ze dvou povolených titrací dávek, až do 600 mg u aliskirenu (nejvyšší studovaná dávka u dospělých) a 40 mg u enalaprilu v hmotnostní skupině ≥ 80 až ≤ 150 kg, pokud bylo z medicínského hlediska nezbytné zkontrolovat průměrný systolický krevní tlak v sedě (tj. msSBP by měl být méně než 90. percentil pro věk, pohlaví a výšku). Průměrný věk pacientů byl 11,8 let se 48,6 % pacientů ve věkové skupině od 6 do 11 let a 51,4 % pacientů ve věkové skupině od 12 do 17 let. Průměrná váha byla 68,0 kg s 57,7 % pacientů, kteří měli BMI větší než nebo rovno 95. percentilu pro věk a pohlaví. Na konci této prodloužené studie byly změny v msSBP od počátečního stavu podobné u aliskirenu v porovnání s enalapilem (-7,63 mmHg vs. -7,94 mmHg) v úplném souboru analýz. Avšak významnost testování na non-inferioritu nebyla zachována, když byla analýza prováděna na souboru per-protokolu, ve kterém nejméně čtvrtěční průměrná změna v msSBP z počátečního stavu byla -7,84 mmHg u aliskirenu a -9,04 mmHg u enalaprilu. Navíc, kvůli možnosti titrace směrem nahoru, pokud bylo z medicínského hlediska nezbytné kontrolovat msSBP, nemůže být vydán žádný závěr pro vhodné dávkování aliskirenu u pacientů ve věku od 6 do 17 let.

Po první 52týdenní prodloužené studii byli pediatričtí pacienti mužského a ženského pohlaví ve věku 6 až 17 let s primární nebo sekundární hypertenzí zařazeni do 52 až 104týdenní neintervenci, observační, prodloužené studie bez terapie, která byla zaměřená na hodnocení dlouhodobého růstu a vývoje prostřednictvím měření tělesné výšky a tělesné hmotnosti a na dodatečná neurokognitivní hodnocení a hodnocení renální funkce v rámci následného sledování pouze u pacientů se sekundární hypertenzí (19 pacientů: 9 dříve léčených aliskirenem a 10 dříve léčených enalapilem).

Mezi léčebnými skupinami se nevyskytly se žádné statisticky významné rozdíly v průměrných změnách tělesné hmotnosti, tělesné výšky nebo BMI od výchozího stavu do návštěvy 18 dlouhodobé studie (týden 104) (primární analýza).

U pacientů se po 104 týdnech (při návštěvě 19 dlouhodobé studie [týden 156]) projevil průměrný pokles (podle metody nejmenších čtverců, LS mean) u tělesné hmotnosti a BMI oproti výchozímu stavu v obou léčebných skupinách, s mírně větším poklesem u aliskirenu ve srovnání s léčebnou skupinou užívající enalapril.

Došlo k většímu průměrnému nárůstu (podle metody nejmenších čtverců) u tělesné výšky oproti výchozímu stavu po 104 týdnech (při návštěvě 19 dlouhodobé studie [týden 156], pacienti se sekundární hypertenzí) v porovnání s nárůstem pozorovaným po 52 týdnech (při návštěvě 18 dlouhodobé studie [týden 104], pacienti s primární hypertenzí), což se očekává u těchto rostoucích pediatrických pacientů.

Výsledky neurokognitivních hodnocení ukázaly určité zlepšení u většiny výsledků testů, bez významného rozdílu mezi léčebnými skupinami.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s aliskirenem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace, ve schválené indikaci hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3 %. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí C_{max} o 76 % a AUC o 67 %. Účinnost aliskirenu byla podobná při užívání s lehkým jídlem nebo na lačno. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Transportéry

MDR1 / Mdr1a / 1b (P-gp) byl v preklinických studiích označen jako hlavní efluxní systém zapojený do intestinální absorpce a biliární exkrece aliskirenu.

Distribuce

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

Biotransformace

Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4.

Eliminace

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

Linearita/nelinearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2 násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6 násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od linearity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Charakteristika pacientů

Aliskiren je u dospělých pacientů účinné antihypertenzivum při dávkování jednou denně bez ohledu na pohlaví, věk, BMI a etnickou příslušnost.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a C_{max} aliskirenu po jednorázovém podání a v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava iniciální dávky léčby (viz bod 4.2 a 4.4). Aliskiren se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podávání aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce jater signifikantně ovlivněna. Následně není u pacientů s mírným až závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

Starší pacienti ve věku 65 let a více

U starších osob (> 65 let) je AUC o 50 % vyšší než u mladých jedinců. Pohlaví, váha a etnická příslušnost nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku aliskirenu.

Pediatriká populace

Ve farmakokinetické studii u 39 hypertenzních dětí léčených aliskirenem ve věku 6 až 17 let byla podávána denní dávka 2 mg/kg nebo 6 mg/kg aliskirenu ve formě granulí (3,125 mg), farmakokinetické parametry byly podobné těm u dospělých. Výsledky této studie nenaznačují, že by věk, tělesná hmotnost nebo pohlaví měly jakýkoli významný vliv na systémovou expozici aliskirenu (viz bod 4.2).

V 8-týdenní randomizované, dvojité zaslepené studii s aliskirenem v monoterapii u 267 pediatrických pacientů, většinou s nadváhou/obézních, s hypertenzí ve věku 6 až 17 let byly průměrné koncentrace aliskirenu na lačno ve dni 28 srovnatelné s těmi, které byly pozorovány v jiných studiích u dospělých a dětí užívajících podobné dávky aliskirenu (viz bod 5.1).

Výsledky in vitro studie MDR1 na lidské tkáni naznačují, že zraní transportéru MDR1 (P-gp) je závislé na věku a typu tkáně. Byla pozorována vysoká inter-individuální variabilita hladin exprese mRNA (až 600-krát). Exprese MDR1 mRNA v játrech byla statisticky významně nižší ve vzorcích z plodů, novorozenců a kojenců do 23 měsíců.

Věk zralosti transportního systému nelze určit, proto je zde potenciál pro nadměrnou expozici aliskirenu u dětí s nezralým systémem MDR1 (P-gp) (viz bod „Transportéry“ výše a body 4.2, 4.4 a 5.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti s aliskirenem neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti (gastrointestinální trakt) nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

Ve 2 leté studii na potkanech a 6 měsíční studii na transgenních myších nebyl zjištěn žádný kancerogenní potenciál aliskirenu. U potkanů po dávce 1 500 mg/kg/den byl nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cekální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní.

Přestože má aliskiren známou lokální dráždivost (gastrointestinální trakt), bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11 násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenity.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily jakýkoliv důkaz embryonální toxicity nebo teratogenity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatální ani postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Studie u juvenilních zvířat

Ve studiích toxicity u juvenilních 8 dní starých potkanů byl aliskiren v dávkách 100 mg/kg/den a 300 mg/kg/den (2,3- a 6,8-násobek maximální doporučené dávky u člověka) spojen s vysokou mortalitou a závažnou morbiditou. V jiné studii toxicity u juvenilních 14 dní starých potkanů byl aliskiren v dávkách 300 mg/kg/den (8,5-násobek maximální doporučené dávky u člověka) spojen s opožděnou mortalitou. Systémová expozice aliskirenu u 8 dní starých potkaních mláďat byla >400krát vyšší než u dospělých potkanů. Výsledky z mechanistické studie ukázaly, že exprese genu MDR 1 (P-gp) u juvenilních potkanů byla významně nižší v porovnání s dospělými potkany. Zdá se, že zvýšená expozice aliskirenu u juvenilních potkanů je přisuzována hlavně chybění dozrávání P-gp v gastrointestinálním traktu. Existuje zde tedy možnost nadměrné expozice aliskirenu u pediatrických pacientů s nezralým MDR 1 efluxním systémem (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Krospovidon typ A
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Povidon K30
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý
Hypromelosa 2910 (3 mPa·s)
Makrogol 4000
Mastek
Černý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Rasilez 150 mg potahované tablety

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Al blistry:

Jednotlivé balení obsahuje 14, 28, 30, 50, 56, 90 nebo 98 tablet.

Jednotlivé balení obsahuje 56x1 tablet v perforovaných dávkovacích blistrech.

Vícečetné balení obsahuje 280 (20x14) tablet.

Vícečetné balení obsahuje 98 (2x49x1) tablet v perforovaných dávkovacích blistrech.

Rasilez 300 mg potahované tablety

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Al blistry:

Jednotlivé balení obsahuje 14, 28, 30, 50, 56, 90 nebo 98 tablet.

Jednotlivé balení obsahuje 56x1 tablet v perforovaných dávkovacích blistrech.

Vícečetné balení obsahuje 280 (20x14) tablet.

Vícečetné balení obsahuje 98 (2x49x1) tablet v perforovaných dávkovacích blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Rasilez 150 mg potahované tablety
EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg potahované tablety
EU/1/07/405/031-040

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PCTFE/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilez 150 mg potahované tablety
aliskirenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/405/021	14 potahovaných tablet
EU/1/07/405/022	28 potahovaných tablet
EU/1/07/405/023	30 potahovaných tablet
EU/1/07/405/024	50 potahovaných tablet
EU/1/07/405/025	56 potahovaných tablet
EU/1/07/405/026	56 x 1 potahovaných tablet
EU/1/07/405/027	90 potahovaných tablet
EU/1/07/405/028	98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilez 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

BLISTR (KALENDÁRNÍ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilez 150 mg potahované tablety
aliskirenum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noden Pharma DAC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí

Úterý

Středa

Čtvrtek

Pátek

Sobota

Neděle

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ PCTFE/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilez 150 mg potahované tablety
aliskirenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.
49 x 1 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/405/029	98 potahovaných tablet (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 potahovaných tablet (20x14)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rasilez 150 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ
PCTFE/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilez 150 mg potahované tablety
aliskirenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 280 (20 balení po 14) potahovaných tablet
Vícečetné balení: 98 (2 balení po 49 x 1) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/405/029 98 potahovaných tablet (2x49x1)
EU/1/07/405/030 280 potahovaných tablet (20x14)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rasilez 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PCTFE/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilez 300 mg potahované tablety
aliskirenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/405/031	14 potahovaných tablet
EU/1/07/405/032	28 potahovaných tablet
EU/1/07/405/033	30 potahovaných tablet
EU/1/07/405/034	50 potahovaných tablet
EU/1/07/405/035	56 potahovaných tablet
EU/1/07/405/036	56 x 1 potahovaných tablet
EU/1/07/405/037	90 potahovaných tablet
EU/1/07/405/038	98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasilez 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

BLISTR (KALENDÁRNÍ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilez 300 mg potahované tablety
aliskirenum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noden Pharma DAC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí

Úterý

Středa

Čtvrtek

Pátek

Sobota

Neděle

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ
PCTFE/PVC BLISTRY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilez 300 mg potahované tablety
aliskirenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.
49 x 1 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/405/039	98 potahovaných tablet (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 potahovaných tablet (20x14)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rasilez 300 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ
PCTFE/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasilez 300 mg potahované tablety
aliskirenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 280 (20 balení po 14) potahovaných tablet
Vícečetné balení: 98 (2 balení po 49 x 1) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/405/039 98 potahovaných tablet (2x49x1)
EU/1/07/405/040 280 potahovaných tablet (20x14)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rasilez 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rasilez 150 mg potahované tablety Rasilez 300 mg potahované tablety aliskirenium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rasilez a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasilez užívat
3. Jak se přípravek Rasilez užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rasilez uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rasilez a k čemu se používá

Tento lék obsahuje léčivou látku aliskiren. Aliskiren patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory reninu. Inhibitory reninu snižují množství angiotenzinu II, který může organismus produkovat. Angiotenzin II působí zúžení cév, což zvyšuje krevní tlak. Snížení množství angiotenzinu II umožňuje uvolnění cév a tím snížení krevního tlaku.

To pomáhá snižovat krevní tlak u dospělých. Vysoký krevní tlak zvyšuje zatížení srdce a cév. Pokud toto trvá dlouhou dobu, mohou být poškozeny cévy mozku, srdce a ledvin. To může způsobit mozkovou příhodu, srdeční selhání, infarkt nebo selhání ledvin. Snížení krevního tlaku k normálním hodnotám snižuje riziko vzniku těchto příhod.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasilez užívat

Neužívejte přípravek Rasilez

- jestliže jste alergický(á) na aliskiren nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), požádejte o radu svého lékaře.
- jestliže se u Vás vyskytly následující formy angioedému (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka):
 - angioedém v souvislosti s užíváním aliskirenu.
 - dědičný angioedém.
 - angioedém bez známé příčiny.
- v průběhu posledních 6 měsíců těhotenství, nebo jestliže kojíte, viz bod „Těhotenství a kojení“.
- jestliže užíváte cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy), itraconazol (lék používaný k léčbě plísňových onemocnění) nebo chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).

- jestliže máte diabetes (cukrovku) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu jako je enalapril, lisinopril, ramipril. nebo
 - blokátorem receptoru pro angiotenzin II jako je valsartan, telmisartan, irbesartan.
- jestliže je pacient mladší než 2 roky.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rasilez se poraďte se svým lékařem:

- jestliže užíváte diuretika (druh léčivých přípravků známých také jako “vodu odstraňující” tablety, které zvyšují množství tvorby moči).
- jestliže jste léčen(a) některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu jako je enalapril, lisinopril, ramipril. nebo
 - blokátorem receptoru pro angiotenzin II jako je valsartan, telmisartan, irbesartan.
- jestliže máte poruchu funkce ledvin, lékař důkladně zváží, zda je tento lék pro Vás vhodný a může se rozhodnout Vás důkladně sledovat.
- jestliže jste již zažil(a) angioedém (obtíže při dýchání, nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka). Pokud se tyto příznaky objeví, přestaňte užívat tento lék a vyhledejte svého lékaře.
- jestliže máte stenózu renální artérie (zúžení cév v jedné nebo obou ledvinách).
- jestliže máte závažné městnavé srdeční selhávání (druh onemocnění srdce, kdy srdce nemůže vhnout dostatečné množství krve do těla).

Pokud trpíte těžkým a přetrvávajícím průjmem, přestaňte přípravek Rasilez užívat.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také bod „Neužívejte přípravek Rasilez“.

Děti a dospívající

Tento lék se nesmí používat u dětí od narození do 2 let. Rasilez se nemá používat u dětí od 2 do 6 let a nedoporučuje se ho podávat dětem a dospívajícím do 18 let. Bezpečnost ani přínosy tohoto přípravku nejsou u této populace známy.

Starší osoby

Obvyklá doporučená zahajovací dávka aliskirenu u starších pacientů ve věku od 65 let je 150 mg. U většiny pacientů ve věku 65 let a starších nevykazuje dávka přípravku Rasilez 300 mg oproti dávce 150 mg dodatečný prospěch při snižování krevního tlaku.

Další léčivé přípravky a přípravek Rasilez

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Váš lékař může potřebovat změnit Vaši dávku a/nebo udělat jiná opatření, pokud užíváte některý z následujících léků:

- léky zvyšující obsah draslíku v krvi. Mezi ty patří draslík šetrící diuretika, doplňky draslíku.
- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli „vodu odstraňující“ tablety, které zvyšují množství tvorby moči.
- blokátory receptoru pro angiotenzin II nebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (viz body „Neužívejte přípravek Rasilez“ a „Upozornění a opatření“).
- ketokonazol, léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňové infekce.
- verapamil, léčivý přípravek užívaný ke snížení krevního tlaku, úpravě srdečního rytmu nebo k léčbě anginy pectoris.

- určité typy léčivých přípravků, které odstraňují bolest, nazývané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Přípravek Rasilez s jídlem a pitím

Tento přípravek užívejte jednou denně buď s lehkým jídlem, nebo bez jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Neužívejte tento přípravek společně s ovocnou šťávou a/nebo s nápoji obsahujícími rostlinné výtažky (včetně bylinných čajů), protože by se tím mohla snížit účinnost tohoto léku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek, pokud jste těhotná (viz bod Neužívejte přípravek Rasilez). Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku, přestaňte ho okamžitě užívat a poraďte se se svým lékařem. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař Vám doporučí ukončit užívání tohoto léku před otěhotněním a poradí Vám užívání jiného léku místo tohoto léku. Podávání přípravku se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může závažně poškodit Vaše dítě, pokud je užíván po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Tento lék není doporučen matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek může vyvolat pocit závratí, a to může ovlivnit schopnost koncentrace. Dříve než budete řídit motorové vozidlo, obsluhovat stroje nebo vykonávat jiné činnosti, které vyžadují soustředění, ujistěte se, že víte, jak budete reagovat na účinky tohoto přípravku.

3. Jak se přípravek Rasilez užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepozorují žádné příznaky tohoto onemocnění. Mnoho se jich může cítit docela normálně. Je velmi důležité, abyste užíval(a) tento lék přesně podle pokynů svého lékaře, a tak dosáhl(a) nejlepších výsledků a snížil(a) riziko nežádoucích účinků. Dodržujte návštěvy u svého lékaře přesto, že se budete cítit dobře.

Obvyklá počáteční dávka přípravku je jedna 150mg tableta jednou denně. Účinek (snížení krevního tlaku) se projeví během dvou týdnů od zahájení léčby.

Starší osoby

Obvyklá doporučená zahajovací dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny pacientů ve věku 65 let a starších nevykazuje dávka aliskirenu 300 mg oproti dávce 150 mg dodatečný prospěch při snižování krevního tlaku.

Podle Vaší odpovědi na léčbu Vám může lékař předepsat vyšší dávku, jednu 300mg tabletu jednou denně. Lékař Vám může předepsat tento lék spolu s jinými léky, které se používají k léčbě vysokého krevního tlaku.

Způsob podání

Tablety spolkněte celé a zapijte vodou. Tento léčivý přípravek užívejte jednou denně, vždy s jídlem nebo vždy bez jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Měl(a) byste si zavést vhodný denní rozvrh, abyste užívali lék každý den stejným způsobem, v pravidelném schématu s ohledem na načasování Vaší stravy. Neužívejte tento léčivý přípravek společně s ovocnou šťávou a/nebo s nápoji obsahujícími rostlinné výtažky (včetně bylinných čajů). V průběhu léčby může lékař upravit dávku v závislosti na

poklesu krevního tlaku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rasilez, než jste měl(a)

Pokud jste náhodou užil(a) příliš mnoho tablet tohoto léku, poraďte se okamžitě s lékařem. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rasilez

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku tohoto léku, vezměte si ji, jakmile si na to vzpomenete a další dávku si vezměte v obvyklém čase. Pokud si však na to vzpomenete téměř v době, kdy máte užít další dávku, vezměte si jednoduše další dávku v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné (není známo):

U několika málo pacientů se objevily tyto nežádoucí účinky. **Pokud se vyskytne kterýkoli z uvedených, sdělte to okamžitě svému lékaři:**

- Těžká alergická reakce s příznaky jako vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů nebo jazyka, potíže s dýcháním, závratě.

Možné nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout méně než 1 z 10 osob): Průjem, bolest kloubů (artralgie), vysoká hladina draslíku v krvi, závratě.

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 ze 100 osob): Kožní vyrážka (to může být rovněž příznakem alergických reakcí nebo angioedému – viz níže odstavec „Vzácné“), potíže s ledvinami, včetně akutního selhání ledvin (silně snížená tvorba moči), otoky rukou, kotníků nebo nohou (periferní edém), závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza a/nebo reakce ústní sliznice – zrudnutí, puchýřky na rtech, v oku nebo ústech, odlupování kůže, horečka), nízký krevní tlak, bušení srdce, kašel, svědění, svědivá vyrážka (kopřivka), zvýšená hladina jaterních enzymů.

Vzácné (mohou postihnout méně než 1 z 1 000 osob): zvýšená hladina kreatininu v krvi, snížená hladina hemoglobinu v krvi (anemie), snížená hladina červených krvinek, zrudnutí pokožky (erytém).

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit): točení hlavy, nízká hladina sodíku v krvi, dušnost, nevolnost, zvracení, příznaky onemocnění jater (pocit na zvracení, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč nebo zežloutnutí kůže a očí).

Pokud se kterýkoli z uvedených nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři. Může být nutné přerušit užívání přípravku Rasilez.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rasilez uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rasilez obsahuje

- Léčivou látkou je aliskirenium (jako aliskireni fumaras).

Rasilez 150 mg potahované tablety

- Jedna tableta obsahuje aliskirenium 150 mg (jako aliskireni fumaras) a Rasilez 300 mg potahované tablety obsahuje aliskirenium 300 mg. Pomocnými látkami jsou krospovidon typ A, hypromelosa 2910 (3 mPa s), magnesium-stearát, makrogol 4000, mikrokrytalická celulóza, povidon K30, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, oxid titaničitý (E171), černý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).

Rasilez 300 mg potahované tablety

- Jedna tableta obsahuje aliskirenium 300 mg (jako aliskireni fumaras). Pomocnými látkami jsou krospovidon typ A, hypromelosa 2910 (3 mPa s), magnesium-stearát, makrogol 4000, mikrokrytalická celulóza, povidon K30, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, oxid titaničitý (E171), černý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Rasilez vypadá a co obsahuje toto balení

Rasilez 150 mg potahované tablety jsou světle růžové, bikonvexní kulaté tablety s potiskem „IL“ na jedné straně a „NVR“ na straně druhé.

Rasilez 300 mg potahované tablety jsou světlečervené, bikonvexní, oválné tablety s potiskem „IU“ na jedné straně a „NVR“ na straně druhé.

Rasilez 150 mg potahované tablety jsou dodávány v následujících baleních:

- Jednotlivá balení obsahující 14, 28, 30, 50, 56, 90 nebo 98 tablet
- Jednotlivá balení obsahující 56x1 tablet v perforovaných dávkovacích blistrech
- Vícečetná balení obsahující 280 (20x14) tablet
- Vícečetná balení obsahující 98 (2x49x1) tablet v perforovaných dávkovacích blistrech

Rasilez 300 mg potahované tablety jsou dodávány v následujících baleních:

- Jednotlivá balení obsahující 14, 28, 30, 50, 56, 90 nebo 98 tablet
- Jednotlivá balení obsahující 56x1 tablet v perforovaných dávkovacích blistrech
- Vícečetná balení obsahující 280 (20x14) tablet
- Vícečetná balení obsahující 98 (2x49x1) tablet v perforovaných dávkovacích blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irsko

Výrobce

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

20054,
Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 02/2023

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>