

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasilez 150 mg filmtabletta

Rasilez 300 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Rasilez 150 mg filmtabletta

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

Rasilez 300 mg filmtabletta

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rasilez 150 mg filmtabletta

Halvány rózsaszín, bikonvex, kerek tabletták, az egyik oldalon „IL”, a másikon „NVR” felirattal.

Rasilez 300 mg filmtabletta

Halvány piros, bikonvex, ovális tabletták, az egyik oldalon „IU”, a másikon „NVR” felirattal.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése felnőtteknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A Rasilez ajánlott adagja napi egyszer 150 mg. Olyan betegek esetében, akiknek a vérnyomását nem lehet megfelelően beállítani, az adagot napi egyszer 300 mg-ra lehet emelni.

A vérnyomáscsökkentő hatás a napi egyszer 150 mg-os adaggal történő kezelés megkezdése után leginkább két héten belül jelentkezik (85-90%).

A Rasilez önmagában vagy egyéb vérnyomáscsökkentőkkel kombinációban is alkalmazható, kivéve az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal vagy az angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) kombinációban történő alkalmazást a diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

#### Speciális populációk

##### *Beszűkült vesefunkció*

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű —, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az aliszkiren nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR < 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Beszűkült májfunkció*

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 5.2 pont).

### *65 éves és idősebb betegek*

Idős betegek esetében az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

### *Gyermekek és serdülők*

A Rasilez alkalmazása ellenjavallt gyermekeknél a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig.

A Rasilez az aliszkiren potenciális, fokozott expozíciója miatti biztonságossági aggályokra való tekintettel 2 éves kort már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható (lásd 4.3, 4.4, 5.2 és 5.3 pont).

A Rasilez biztonságosságát és hatásosságát 6-17 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található. A Rasilez alkalmazása ennél a populációnál nem javasolt.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben, egy kis vízzel kell lenyelni. A Rasilez-t naponta egyszer, mindig étkezés közben vagy mindig attól függetlenül, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. A betegeknek megfelelő napirendet kell kialakítaniuk a gyógyszer bevitelére, és állandó időbeli kapcsolatot kell fenntartaniuk a bevétel és az étkezések között. Gyümölcslével és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal (beleértve a gyógynövény teákat is) való egyidejű bevitelét kerülni kell (lásd 4.5 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itraconazzal, valamint egyéb erős P-gp inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- A Rasilez egyidejű alkalmazása angiotenzin-konvertáló enzim (ACEI) gátlóval vagy angiotenzin-II- receptor-gátlóval (ARB)ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) (lásd 4.5 és 5.1 pont).
- Gyermekek a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig (lásd 4.2 és 5.3 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Általános tudnivalók

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Rasilez-kezelést le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Az aliszkirent óvatosan kell alkalmazni súlyos pangásos szívelégtelenségben (NYHA III.-IV.

funkcionális stádium) szenvedő betegek esetében (lásd 5.1 pont).

Az aliszkirent a furoszemiddel vagy a toraszemiddel kezelt, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

### A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja (RAAS)

A hipotónia, syncope, stroke, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) előfordulását jelentették az ezekre hajlamos egyéneknél, különösen, ha az erre a rendszerre ható gyógyszereket kombinálták (lásd 5.1 pont). A RAAS aliszkiren és ACE-gátló vagy ARB kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt. Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

### Tünetekkel kísért hipotónia kockázata

Az aliszkiren-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő az alábbi esetekben:

- a kifejezett volumenhiánnyal bíró betegeknél vagy a sóhiánnyal bíró betegeknél (pl. akik nagy dózisban kapnak diuretikumot) vagy
- az aliszkiren kombinált alkalmazásakor a RAAS-ra ható egyéb szerekkel.

A volumen- vagy sóhiányt a Rasilez alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni.

### Beszűkült vesefunkció

Klinikai vizsgálatokban az aliszkiren hatását nem tanulmányozták súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú hipertóniás betegeknél (szérumkreatinin  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  vagy  $1,70 \text{ mg/dl}$  nők esetében és  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  vagy  $2,00 \text{ mg/dl}$  férfiak esetében és/vagy a GFR számított értéke  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ), illetve olyan betegeknél, akik kórelőzményében dialízis, nefrózis szindróma vagy renovaszkuláris hipertónia szerepelt. Az alkalmazás a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ) nem javasolt.

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha az aliszkirent veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos, elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség, diabetes mellitus vagy vesebetegség esetén adják. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknél akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt.

### A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollós klinikai vizsgálatokból származó adatok az aliszkiren alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

## Anaphylaxiás reakciók és angioödéma

Az aliszkiren-kezelés alatt a forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnaesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszer alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően angioödémáról vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg (lásd 4.8 pont).

Egy, az engedélyezést követő obszervációs vizsgálatban az aliszkiren ACE-gátlókkal vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal történő egyidejű alkalmazása az angiooedema fokozott kockázatával járt. Ennek a hatásnak a mechanizmusát nem állapították meg. Általánosságban a RAAS aliszkiren és ACE-gátló vagy ARB kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja nem javasolt (lásd feljebb az „A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja (RAAS)” című pontot, valamint a 4.5 és 4.8 pontot is).

A túlérzékenységre hajlamos betegeknél fokozott elővigyázatosság szükséges.

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnaesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnaesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha anaphylaxiás reakció vagy angioödéma alakul ki, akkor a kezelést azonnal fel kell függeszteni, megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. A betegeknél meg kell mondani, hogy jelentsenek az orvosuknak minden, allergiás reakcióra utaló tünetet, különösen a nehézlégzést vagy nehezített nyelést, az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv feldagadását. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalinot kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

## Gyermekek és serdülők

Az aliszkiren egy *P-glikoprotein* (P-gp) szubsztrát, és az éretlen P-gp gyógyszer-transzporter rendszerrel rendelkező gyermekeknél fennáll az aliszkiren fokozott expozíciójának lehetősége. Az az életkor, amikor a transzporter-rendszer éretté válik, nem határozható meg (lásd 5.2 és 5.3 pont). Ezért a Rasilez gyermekeknél a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig ellenjavallt, és nem alkalmazható 2 éves kortól már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél (lásd a 4.2 és 4.3 pontot).

Az aliszkiren biztonságosságát és hatásosságát 6-17 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

### Erős P-gp inhibitorok

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren  $C_{max}$ -át körülbelül 2,5-szeresére és az AUC-jét körülbelül 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itakonazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét

6,5-szeresére,  $C_{max}$ -át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

### Nem javasolt

#### Gyümölcsle és növényi kivonatokat tartalmazó italok

A gyümölcslevek aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és  $C_{max}$ -értékének csökkenését eredményezte. A grépfrútlé 150 mg aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. A narancs- vagy az almálé 150 mg aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 62%-os, illetve 63%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a gyümölcslevek összetevői gátolják a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért az aliszkiren bevitelével egyidőben nem szabad gyümölcslevet fogyasztani. A növényi kivonatokat tartalmazó italoknak (beleértve a gyógynövény teákat is) az aliszkiren felszívódására gyakorolt hatását nem vizsgálták. A gyümölcsökben, zöldségekben és sok egyéb növényi készítményben azonban széles körben megtalálhatók az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét potenciálisan gátló vegyületek. Ezért az aliszkiren bevitelével egyidőben nem szabad növényi kivonatokat tartalmazó italokat fogyasztani (lásd 4.2 pont).

#### A RAAS aliszkirennel, ARB-kkal vagy ACE-gátlókkal történő kettős blokádja

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a RAAS-nak ACE-gátlók, ARB-k vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, stroke-ot, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

### Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

#### P-gp interakciók

Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a fő efflux-rendszer, ami az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában közreműködik, az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) (lásd 5.2 pont). Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár az aliszkiren esetében ezt nem vizsgálták, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is szabályozza, és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölsönhatások lehetősége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

#### Közepes erősségű P-gp inhibitorok

A ketokonazol (200 mg) vagy a verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisának kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

#### A szérum káliumszintre ható gyógyszerek

A RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérum káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérum káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a

szérum káliumszintet befolyásoló más szerrel történő együttes alkalmazást nélkülözhetetlennek tartják, ajánlott a káliumszintek rendszeres monitorozása

#### Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok)

Az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget is, ami rendszerint reverzibilis. Ezért az aliszkiren és egy NSAID kombinációja elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

#### Furoszemid és toraszemid

Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű *per os* alkalmazásának nem volt hatása az aliszkiren farmakokinetikájára, de a furoszemid-expozíciót 20-30%-kal csökkentette (az aliszkirennek az intramuscularisan vagy intravénásan alkalmazott furoszemidre gyakorolt hatását nem vizsgálták). A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél egyidejűleg adott furoszemid (60 mg/nap) és aliszkiren (300 mg/nap) többszöri adagját követően az első 4 óra során a vizelettel történő nátrium kiválasztás 31%-kal, a vizelet térfogat 24%-kal csökkent az önmagában adott furoszemidhez képest. A furoszemiddel és 300 mg aliszkirennel egyidejűleg kezelt betegek átlag testtömege (84,6 kg) nagyobb volt, mint a csak furoszemiddel kezelt betegek testtömege (83,4 kg). Napi 150 mg aliszkiren mellett kisebb változásokat észleltek a furoszemid farmakokinetikájában és hatásosságában.

A rendelkezésre álló klinikai adatok nem jelzik, hogy az aliszkirennel történt egyidejű alkalmazást követően magasabb toraszemid dózisokat alkalmaztak. Ismert, hogy a toraszemid renális excretióját a szerves anion transzporterek (OAT-k) mediálják. Az aliszkiren minimális mértékben választódik ki a renális útvonalon keresztül, és a szájon át történő alkalmazást követően az aliszkiren dózisa csak a 0,6%-a nyerhető vissza a vizeletből (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor mivel az aliszkirenről kimutatták, hogy a szerves anion transzporter polipeptid 1A2 (OATP1A2) szubsztrátja (lásd alább a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok pontot), fennáll annak a lehetősége, hogy az aliszkiren a felszívódási folyamatra gyakorolt kölcsönhatással csökkenti a toraszemid plazma-expozíciót.

Ezért az aliszkirennel és *per os* furoszemiddel vagy toraszemiddel egyaránt kezelt betegeknél a furoszemid, a toraszemid vagy az aliszkiren-kezelés elkezdésekor vagy módosításakor az extracelluláris folyadék térfogatváltozásainak és a volumen-túlterheléssel járó állapotok lehetséges kialakulásának elkerülése érdekében a furoszemid vagy a toraszemid hatásainak monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

#### Warfarin

Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

#### Kölcsönhatások étellekkel

Bár az (alacsony vagy magas zsírtartalmú) ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását, az aliszkiren hatásossága hasonló volt könnyű étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve (lásd 4.2 pont). A rendelkezésre álló klinikai adatok nem utalnak a különböző típusú ételek és/vagy italok additív hatására, azonban az aliszkiren biohasznosulásának ezen additív hatás miatt bekövetkező csökkenésének lehetőségét nem vizsgálták, ezért ezt nem lehet kizárni.

#### Farmakokinetikai kölcsönhatások más gyógyszerekkel

Klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban többek között az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izosorbid-5-mononitrát és hidroklorotiazid. Kölcsönhatást nem mutattak ki.

Az aliszkiren egyidejű alkalmazása metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) a Rasilez  $C_{max}$ - vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott Rasilez dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC- és  $C_{max}$ -értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott Rasilez nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani a Rasilez vagy ezen gyógyszerek adagolását.

A Rasilez valamelyest csökkentheti a digoxin és a verapamil biohasznosulását.

#### *CYP450 interakciók*

Az aliszkiren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkirent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölcsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiren-expozíció várható (a P-gp-re vonatkozó egyéb hivatkozásokat lásd a 4.5 pontban).

#### *P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok*

Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je és  $C_{max}$ -a 50%-kal megemelkedett. Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza a Rasilez biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik a Rasilez biohasznosulását.

#### *Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok*

A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a fenti Gyümölcslé és növényi kivonatokat tartalmazó italok pontot).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a RAAS-ra ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. Mint minden, közvetlenül a RAAS-ra ható gyógyszert, az aliszkirent sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, illetve olyan nők esetében, akik terhességet terveznek, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont). A RAAS-ra ható bármilyen készítmény rendelése esetén az orvosnak fel kell világosítania a fogamzóképes korú nőket ezen szerek terhesség alatti alkalmazásának lehetséges kockázatairól. Amennyiben a kezelés ideje alatt mutatják ki a terhességet, az aliszkiren-kezelést ennek megfelelően meg kell szakítani.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren/az aliszkiren metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az aliszkiren alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt.

### Termékenység

Nincsenek a fertilitásra vonatkozó klinikai adatok.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Rasilez kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművek vezetésakor vagy gépek kezelésakor figyelembe kell venni azt, hogy a Rasilez szedése kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy álmoság.



## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A súlyos mellékhatások közé tartozik az anaphylaxiás reakció és az angioödéma, melyekről a forgalomba hozatalt követően számoltak be, és ritkán előfordulhatnak (1000 betegből kevesebb mint 1-nél). A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az aliszkiren biztonságossági értékelését több mint 7800 olyan beteg bevonásával végezték, akik közül több mint 2300 beteget 6 hónapnál, és több mint 1200 beteget 1 évnél hosszabb ideig kezeltek. A mellékhatásokat csökkenő gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon kerülnek osztályozásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### 1. táblázat

<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka:	Anaphylaxiás reakciók, túlérzékenységi reakciók
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Szédülés
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Nem ismert:	Vertigo
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Nem gyakori:	Palpitációk, perifériás ödéma
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	Hipotónia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	Köhögés
Nem ismert	Dyspnoe
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Hasmenés
Nem ismert:	Hányinger, hányás
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nem ismert:	Májbetegség*, sárgaság, hepatitis, májelégtelenség**
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori:	A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát, a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és a szájnyálkahártya reakciókat, kiütés, viszketés, csalánkiütés
Ritka:	Angioödéma, erythema
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori:	Arthralgia
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	Heveny veseelégtelenség, beszűkült veseműködés
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Gyakori:	Hiperkalémia
Nem gyakori:	Májenzimszint emelkedés
Ritka:	Hemoglobinszint csökkenés, hematokrit-csökkenés, a vér kreatininszintjének emelkedése
Nem ismert	Hyponatraemia

\*Klinikai tünetekkel és jelentősebb májműködési zavar laboratóriumi bizonyítékaival járó májbetegség izolált esetei.

\*\*Ideértve egy, a forgalomba hozatalt követően jelentett fulmináns májelégtelenség esetet, ahol nem zárható ki az aliszkirennel való ok-okozati összefüggés.

## Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

### Túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxiás reakció és angioödéma

A kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnesisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg.

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiás reakciókról is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

### Veseműködési zavar

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

### Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Rasilez alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hipertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az aliszkiren nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

### Hemoglobin és hematokrit

Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerek, így pl. ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

### Szérum kálium

Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt.

### Gyermekek és serdülők

Az aliszkiren biztonságosságát egy 267, többségében túlsúlyos vagy elhízott, 6-17 éves hipertóniás beteggel végzett randomizált, kettős-vak, 8 hetes vizsgálatban értékelték, melyet egy 52 hétig tartó, 208 beteget magába foglaló kiterjesztett vizsgálat követett. Egy kiegészítő, 52-104 hétig tartó, beavatkozással nem járó, megfigyeléses kiterjesztett vizsgálatot végeztek 106 beteg körében (vizsgálati kezelés nem került alkalmazásra) a hosszú távú biztonságosság értékelése céljából,

korábban aliszkiirennel kezelt, (elsődleges vagy másodlagos) magas vérnyomásban szenvedő 6-17 éves gyermekek növekedése és fejlődése szempontjából a fővizsgálat kiindulásakor. A mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekeknél általánosságban hasonló volt a hipertóniás felnőtteknél észlelthez, elsődleges vagy másodlagos magas vérnyomásban szenvedő betegeknek értékelt fizikális fejlődés és kizárólag a másodlagos magas vérnyomásban szenvedő betegeknek értékelt neurokognitív fejlődés (19 beteg: 9 korábban aliszkiirennel kezelt beteg és 10 korábban enalaprilrel kezelt beteg) alapján a 6-17 éves gyermekeknél nem mutatkozott semmilyen általános káros hatás a legfeljebb egy évig tartó aliszkiiren-kezelést követően (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

#### Tünetek

Humán alkalmazás kapcsán előforduló túlادagolásról korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Az aliszkiiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a túlادagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

#### Kezelés

Tünetekkel kísért hipotónia kialakulása esetén szupportív kezelést kell kezdeni.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance < 2%-a). Ezért aliszkiiren túlادagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotensin rendszerre ható készítmények; renin inhibitorok, ATC kód: C09XA02

#### Hatásmechanizmus

Az aliszkiiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

#### Farmakodinámiás hatások

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiiren a RAAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb szerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkiirent egyéb vérnyomáscsökkentő szerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hipertóniás betegekben az aliszkiiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása

mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dóziszfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az aliszkiren hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az aliszkiren monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján a Rasilez vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg-os Rasilez 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az aliszkirent a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinnel, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az aliszkiren additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal együtt adva. Azon betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipin 5 mg-jára, a kezelés kiegészítése 150 mg aliszkirennel hasonló vérnyomáscsökkentő hatást eredményezett, mint amit az amlodipin adagjának 10 mg-ra történő emelése mellett értek el, de az ödéma incidenciája alacsonyabb volt (150 mg aliszkiren/5 mg amlodipin: 2,1% vs. 10 mg amlodipin: 11,2%).

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid- (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, idős ( $\geq 65$  éves) és nagyon idős (30%  $\geq 75$  éves) betegnél az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot. Legfeljebb 12 hónapig tartó klinikai vizsgálatokból származó hatásossági és biztonságossági eredmények összesített elemzése során idős betegeknél (65 év vagy afelett) nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség 300 mg aliszkiren, illetve 150 mg aliszkiren alkalmazása mellett észlelt vérnyomáscsökkenés között.

A 25 mg-os HCT-kezelésre nem megfelelően reagáló elhízott, hipertóniás betegekben a kezelés kiegészítése 300 mg aliszkirennel hasonló mértékű additív vérnyomáscsökkenést eredményezett, mint a kezelés kiegészítése 300 mg irbezartánnal vagy 10 mg amlodipinnel.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hipotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hipotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg aliszkiren monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hipotóniát szintén nem gyakran ( $< 1\%$ ) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentővel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 820, iszkémiás balkamra diszfunkcióban szenvedő beteg bevonásával végzett, 36 hétig tartó vizsgálatban a háttérkezeléshez adott aliszkiren mellett a balkamra végszisztolés térfogatával mért ventricularis remodellingben nem mutattak ki változást a placebohoz képest.

A cardiovascularis halál, a szívelégtelenség miatt szükségessé váló hospitalizáció, az ismétlődő szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatti újraélesztés kombinált aránya hasonló volt az aliszkiren- és a placebo-csoportban. Az aliszkirent kapó betegeknek azonban szignifikánsan magasabb volt a hyperkalaemia, a hipotónia és a renalis diszfunkció aránya a placebo-csoportéhoz képest.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renalis kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy GFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renalis szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placebóval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorral vagy egy angiotenzin-receptor blokkolóval tartalmazó hagyományos kezelést egészítették ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. A végső vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárda 1,097 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95,4%-os konfidencia intervallum: 0,987, 1,218, 2-oldalas p = 0,0787). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték (38,2% versus 30,3%). Különösképpen emelkedett volt a veseműködési zavar (14,5% versus 12,4%), a hiperkalémia (39,1% versus 29,0%), a hipotóniával összefüggő események (19,9% versus 16,3%) és a megítélt stroke végpontok (3,4% versus 2,7%) előfordulási gyakorisága. A stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknek.

Egy kettős-vak, placebo-kontrollos, randomizált vizsgálatban a szokásos kezeléshez hozzáadott 150 mg aliszkirent (ha tolerálták, 300 mg-ra emelték) értékelték 1639, a heveny szívelégtelenség (NYHA III–IV. stádium) egy epizódja miatt hospitalizált, olyan csökkent ejekciós frakciójú betegnél, akik a vizsgálat megkezdésekor hemodinamikailag stabilak voltak. Az elsődleges végpont a cardiovascularis halálozás vagy a szívelégtelenség miatti, 6 hónapon belüli ismételt hospitalizáció volt. A másodlagos végpontokat 12 hónapon belül értékelték.

A vizsgálat nem mutatta az aliszkiren előnyös hatását, ha azt a heveny szívelégtelenség standard kezelésének kiegészítéseként adták, és a diabetes mellitusos betegeknek a cardiovascularis események fokozott kockázatát jelezte. A vizsgálati eredmények az aliszkiren nem szignifikáns hatását mutatták, 0,92-os relatív házárd mellett (95%-os konfidencia intervallum: 0,76-1,12; p = 0,41, aliszkiren vs. placebo). A teljes mortalitást illetően, a diabetes mellitus státusztól függően, 12 hónapon belül az aliszkiren eltérő terápiás hatásairól számoltak be. A diabetes mellitusos betegek alcsoportjában a relatív házárd 1,64 volt, a placebo javára (95%-os konfidencia intervallum: 1,15-2,33), míg a nem cukorbeteg alcsoportjában a relatív házárd 0,69 volt, az aliszkiren javára (95%-os konfidencia intervallum: 0,50-0,94). Az interakcióra vonatkozó p-érték = 0,0003. Az aliszkiren csoportban a hiperkalémia (20,9% versus 17,5%), a beszűkült veseműködés/veseelégtelenség (16,6% versus 12,1%) és a hipotónia (17,1% versus 12,6%) placebohoz viszonyított emelkedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg, és nagyobb volt a diabeteses betegeknek.

Az aliszkiren cardiovascularis mortalitásra és morbiditásra gyakorolt kedvező hatását egy kettős-vak, aktív kontrollos, randomizált vizsgálatban, 7064, olyan krónikus szívelégtelenségben szenvedő és csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú betegnél értékelték, akik 62%-ának az anamnézisben szerepelt hipertónia. Az elsődleges kompozit végpont a cardiovascularis halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció volt.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg-os aliszkiren céldózist 20 mg-os enalapril céldózissal hasonlították

össze, amikor egy béta-blokkolót (és a betegek 37%-ánál egy mineralokortikoid-receptor antagonistát) és szükség szerint egy diuretikumot is tartalmazó hagyományos kezelés kiegészítéseként adták. A vizsgálat az aliszkiren és enalapril kombinációt is értékelte. A követés átlagos időtartama 3,5 év volt. A vizsgálat végeredményei nem igazolták statisztikailag, hogy az elsődleges végponton az aliszkiren non-inferior (nem rosszabb) lett volna, mint az enalapril, ugyanakkor alapvetően nem volt különbség megfigyelhető az észlelt incidencia-arányokban az aliszkiren és az enalapril között (relatív házárd: 0,99, 95%-os konfidencia intervallum: 0,90–1,10). Nem járt jelentős előnnyel az enalapril aliszkirennel történő kiegészítése (elsődleges végpont: relatív házárd 0,93, 95%-os konfidencia intervallum: 0,85–1,03;  $p = 0,1724$ , kombináció versus enalapril). A terápiás hatás hasonló volt a diabetezes és a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Az igazolt stroke előfordulási gyakorisága nem különbözött jelentősen az aliszkiren- és az enalapril-csoportok (4,4% versus 4,0%; HR 1,12, 95%-os CI: 0,848, 1,485) vagy a kombináció- és az enalapril-csoportok között (3,7% versus 4,0%; HR 0,93, 95%-os CI: 0,697, 1,251). A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága tendenciózusan magasabb a diabetezes betegeknél vagy azoknál, akinek a GFR-je  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, vagy akinek az életkora  $\geq 65$  év. Ugyanakkor nem volt különbség az aliszkirennel kezelt és az enalaprillal kezelt betegek között.

Bizonyos nemkívánatos események előfordulási gyakorisága hasonló volt az aliszkiren- és az enalapril-csoportban, miközben a nemkívánatos események incidenciája emelkedett volt az aliszkiren és enalapril kombináció mellett: hyperkalaemia (sorrendben 21,4%, 13,2% és 15,9% a kombináció, az aliszkiren és az enalapril esetén); beszűkült veseműködés/veseelégtelenség (23,2%, 17,4% és 18,7%) és hipotóniával összefüggő események (27,0%, 22,3% és 22,4%).

Statisztikailag szignifikáns mértékben növekedett az ájulás előfordulási gyakorisága az aliszkiren és enalapril kombináció mellett, az enalaprilhoz képest a teljes populációban (4,2% versus 2,8%; RR: 1,51, 95%-os CI: 1,11–2,05) és a teljes NYHA I/II alcsoportban (4,8 % versus 3,0%; RR: 1,62, 95%-os CI: 1,14–2,29).

A pitvarfibrilláció előfordulási gyakorisága 11,1% volt a kombinációt, 13,3% volt az aliszkirent, és 11,0% volt az enalapril kapó csoportban.

Szintén statisztikailag szignifikánsan magasabb incidenciákat észleltek aliszkiren mellett, az enalaprilhoz képest a szívelégtelenség és az ischaemiás stroke előfordulásában hipertóniás, NYHA I/II stádiumú betegeknél, valamint a krónikus szívelégtelenség és a ventricularis extrasystolék előfordulásában hipertóniás, NYHA III/IV stádiumú betegeknél. Az aliszkiren és az enalapril kombinációja esetén statisztikailag szignifikáns különbségek voltak az instabil angina arányában az enalaprilhez képest.

A teljes vizsgálati populációhoz képest a hatásossági vagy biztonságossági eredményekben nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket az olyan idős betegek szubpopulációjában, akiknek az anamnézisében hipertónia és I–II. stádiumú krónikus szívelégtelenség szerepel.

### Szív-elektrofiziológia

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

### Gyermekek és serdülők

Egy 267, többségében túlsúlyos vagy elhízott, 6-17 éves hipertóniás beteggel végzett multicentrikus, randomizált, kettős-vak, 8 hetes, aliszkiren monoterápiával (a testtömeg-kategóriák szerinti 3 dóziscsoport [ $\geq 20$  kg -  $< 50$  kg;  $\geq 50$  kg -  $< 80$  kg;  $\geq 80$  kg -  $\leq 150$  kg]: alacsony 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; közepes 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; és magas dózis 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], széles dózisaránnyal az alacsony, a közepes és a magas dóziscsoportok között [1:6:24]) végzett gyermekgyógyászati vizsgálatban az aliszkiren a vizsgálat kezdeti, 4 hetes dóziskereső fázisában dózisfüggő módon csökkentette a rendelőben mért és az ambuláns vérnyomást (1. fázis). Ugyanakkor a vizsgálat következő, 4 hetes randomizált, megvonásos fázisában (2. fázis) az

aliskiren hatása az összes dóziscsoportban átfedésbe került a placebóra átállított betegeknek megfigyelt hatásokkal (alacsony,  $p = 0,8894$ ; közepes,  $p = 0,9511$ ; magas,  $p = 0,0563$ ). Az átlagos különbség az aliskiren és a placebo között az alacsony és a közepes dóziscsoportok esetén  $< 0,2$  Hgmm volt. Az aliskiren-kezelés ebben a vizsgálatban jól tolerálható volt.

Ezt a vizsgálatot kiterjesztették egy 52 hetes, kettős-vak, randomizált vizsgálatral, amely során 208 hipertóniás gyermeknél – életkor (az előző vizsgálat kiindulásakor) 6-17 éves kor között – mérték fel az aliskiren biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát, enalaprilal összehasonlítva. A kezdődózist mindegyik csoportban a testtömeg alapján határozták meg, és három csoportot hoztak létre:  $\geq 20$  kg -  $< 50$  kg;  $\geq 50$  kg -  $< 80$  kg;  $\geq 80$  kg -  $\leq 150$  kg. Az aliskiren kezdődózisa az alacsony, közepes, illetve magas testtömegű csoportban sorrendben 37,5 mg, 75 mg, illetve 150 mg volt. Az enalapril kezdődózisa az alacsony, közepes, illetve magas testtömegű csoportban sorrendben 2,5 mg, 5 mg, illetve 10 mg volt. Az egyes vizsgálati készítmények dózisének a következő legmagasabb testtömeg alapú dózisszintre történő esetleges növelésére orvosilag indokolt esetben, az ülő testhelyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás (msSBP) csökkentése érdekében (hogy az msSBP az adott életkorhoz, nemhez és magassághoz tartozó 90-es percentilisének alacsonyabb legyen) lehetőség nyílt mindkét engedélyezett dózis megduplázása révén, aliskiren esetében a  $\geq 80$  kg -  $\leq 150$  kg testtömegű csoportban egészen 600 mg-ig (ez a felnőtteknél tanulmányozott legmagasabb dózis), enalaprilnál pedig 40 mg-ig. A betegek átlagéletkora összességében 11,8 év volt, a betegek 48,6%-a a 6-11 éves korcsoportba, 51,4%-a pedig a 12-17 éves korcsoportba tartozott. Az átlagos testtömeg 68,0 kg volt, a betegek 57,7%-ának BMI-je volt az adott életkorhoz és nemhez tartozó 95-ös percentilisével megegyező vagy annál magasabb. A kiterjesztett vizsgálat végén az msSBP kiindulási értékhez viszonyított változásai a teljes elemzett populációban hasonlóak voltak aliskiren és enalapril esetén (-7,63 Hgmm, illetve -7,94 Hgmm). A noninferioritási vizsgálat szignifikanciája azonban nem maradt fenn a protokoll szerinti populációban végzett elemzést követően, amikor az msSBP átlagos változásának legkisebb négyzete aliskiren mellett -7,84 Hgmm volt, enalapril mellett pedig -9,04 Hgmm. Továbbá amiatt, hogy az msSBP csökkentése érdekében orvosilag indokolt esetekben dózisznövelésre van lehetőség, az aliskiren 6-17 éves korban való adagolásával kapcsolatban nem vonható le következtetés.

A kiterjesztett vizsgálat első 52 hetét követően az alkalmasnak minősülő, elsődleges vagy másodlagos magas vérnyomásban szenvedő, 6–17 éves lány és fiú gyermekgyógyászati betegek beválasztásra kerülnek az 52-104 hétig tartó, terápiás beavatkozással nem járó, megfigyeléses kiterjesztett vizsgálatba, amelynek célja az LT növekedés és fejlődés értékelése volt a testtömeg és a testmagasság mérésének segítségével, amelyet az utánkövetési intézkedések részeként további neurokognitív és vesefunkció értékelések követtek kizárólag a másodlagos magas vérnyomásban szenvedő betegeknek (19 beteg: 9 korábban aliskirennel kezelt beteg és 10 korábban enalaprilalal kezelt beteg).

A kiindulástól kezdve a 18. LT vizitig (104. hét) (elsődleges elemzés) nem volt statisztikailag jelentős különbség a kezelési csoportok között a testsúly, testmagasság és a testtömegindex (BMI) szempontjából.

A 104. hét után a betegeknek (a 19. LT viziten [156. hét]) a kiinduláshoz képest mindkét kezelési csoportnál a legkisebb négyzetes becslés átlagának csökkenése volt megfigyelhető a testtömeg és a BMI szempontjából, ahol egy kissé nagyobb csökkenés volt megfigyelhető az aliskiren kezelési csoport esetében, mint az enalapril kezelési csoportnál.

A 104. hét után a betegeknek (a 19. LT viziten [156. hét], másodlagos hipertóniában szenvedő betegek) az kiinduláshoz képest a legkisebb négyzetes becslés átlagának nagyobb növekedése volt megfigyelhető a testmagasság szempontjából az 52. hetet követően megfigyelhető növekedéshez képest (18. LT vizit [104. hét], elsődleges magas vérnyomásban szenvedő betegek), amely várható volt a fejlődésben lévő gyermekgyógyászati betegeknek.

A neurokognitív vizsgálatok eredményei a legtöbb vizsgálati pontszám tekintetében javulást mutattak, a kezelési csoportok között nem volt szignifikáns különbség.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást

engedélyez az aliszkiren vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően hipertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Szájon át történő bevétel követően az aliszkiren plazma csúcskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Dinamikus egyensúlyi állapotban az alacsony zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -ot 76%-kal és az AUC<sub>0-tau</sub>-t 67%-kal csökkentik a hipertóniás betegeknél. Az aliszkiren hatásossága azonban hasonló volt könnyű étkezés közben vagy éhomi állapotban bevételre. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

### Transzporterek

A preklinikai vizsgálatokban azt találták, hogy az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) volt az aliszkiren intestinalis felszívódásában és biliaris excretiójában érintett fő efflux-rendszer.

### Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

### Biotranszformáció

A teljes orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4.

### Elimináció

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (78%). A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

### Linearitás/nem-linearitás

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a  $C_{max}$  ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

### Speciális betegcsoportok

Az aliszkiren nemtől, életkortól, testtömeg indextől és etnikai hovatartozástól függetlenül hatékony, naponta egyszer alkalmazandó vérnyomáscsökkentő, felnőtt betegek számára.

### Beszűkült vesefunkció

Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegeknél. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív  $C_{max}$ - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú betegek esetében nem szükséges módosítani a kezelés kezdő adagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az alkalmazás nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (glomeruláris filtrációs ráta [GFR]



< 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>).

Az aliszki ren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek nél vizsgálták. Az aliszki ren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszki ren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a C<sub>max</sub> 1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszki ren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegek nél. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegek nél az aliszki ren adását szükségesnek tartják, ezekenél a betegek nél a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszki ren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegek nél (lásd 4.4 pont).

#### Beszűkült májfunkció

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszki ren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszki ren kezdő adagját.

#### 65 éves és idősebb betegek

Az AUC-értéke 50%-kal magasabb idősekben (> 65 év), mint fiatal egyénekben. A nem, testsúly és etnikai hovatartozás nem befolyásolja klinikailag releváns módon az aliszki ren farmakokinetikáját.

#### Gyermekek és serdülők

Harminckilenc, 6-17 éves, hipertóniás gyermek aliszki ren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatában – melyben az aliszki rent granulátum formájában (3,125 mg/tabletta), naponta 2 mg/ttkg vagy 6 mg/ttkg adagban adták – a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttekéhez. A vizsgálat eredményei nem utaltak arra, hogy a kor, a testtömeg vagy a nem bármilyen jelentős hatással lenne az aliszki ren szisztémás expozíciójára (lásd 4.2 pont).

Az aliszki ren monoterápia egy 267, többségében túlsúlyos vagy elhízott hipertóniás gyermek bevonásával végzett 8 hetes, randomizált, kettős-vak vizsgálata során az aliszki ren éhgyomri maradékkoncentrációi a 28. napon összevethetőek voltak a hasonló aliszki ren-dózisokat alkalmazó egyéb vizsgálatok során felnőtteknél és gyermekek nél megfigyelt maradékkoncentrációkkal (lásd 5.1 pont).

Egy humán szöveteken végzett *in vitro* MDR1 vizsgálat az MDR1 (P-gp-) transzporter-érés életkor- és szövet-függő törvényszerűsége utal. Az mRNS-expresszió szintjének nagy (legfeljebb 600-szoros), egyének közötti variabilitását figyelték meg. A hepaticus MDR1 mRNS-expresszió statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a magzatokból, újszülöttekből és a legfeljebb 23 hónapos csecsemőkből származó mintákban.

Az az életkor, amikor a transzporter-rendszer éretté válik, nem határozható meg. Az éretlen MDR1 (P-gp) rendszerrel rendelkező gyermekek nél fennáll a túlzott aliszki ren-expozíció lehetősége (lásd fent a „Transzporterek” pontot és a 4.2, 4.4 és 5.3 pontot).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az aliszki rennel végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszki ren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

Egy, az aliszki rennel patkányokon végzett 2 éves vizsgálatban és transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél adenomát és egy coecum adenocarcinomát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns.

Bár az aliszki ren ismert, helyi (emésztőrendszeri) irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges

önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált.

Az aliszkirennel végzett reprodukzív toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetalis toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

### Fiatal állatokon végzett kísérletek

Fiatal (8 napos) patkányokon végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatban napi 100 mg/kg, illetve 300 mg/kg (a maximális javasolt humán dózis 2,3-szerese, illetve 6,8-szerese) aliszkiren alkalmazása magas mortalitással és súlyos morbiditással járt együtt. Egy másik, fiatal (14 napos) patkányokon végzett ismételt toxicitási vizsgálatban napi 300 mg/kg (a maximális javasolt humán dózis 8,5-szerese) aliszkiren alkalmazása késleltetett mortalitással járt együtt. A szisztémás aliszkiren-expozíció 8 napos patkányokban több mint 400-szor nagyobb, mint felnőtt patkányoknál. Egy mechanisztikus vizsgálatból származó eredmények azt mutatták, hogy a fiatal patkányokban az MDR1 (P-gp) génexpresszió jelentősen alacsonyabb volt, mint felnőtt patkányokban. A fiatal patkányoknál megfigyelhető aliszkiren-expozíció fokozódás elsősorban a P-gp éretlenségének lehet tulajdonítható az emésztőrendszerben. Ezért éretlen MDR1 efflux-rendszerrel rendelkező gyermekgyógyászati betegeknél fennáll az aliszkiren fokozott expozíciójának lehetősége (lásd 4.2, 4.3, és 5.2 pont).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

A-típusú kroszpovidon  
Magnézium-sztearát  
Mikrokristályos cellulóz  
Povidon K30  
Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid  
Hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s)  
Makrogol 4000  
Talkum  
Fekete vas-oxid (E 172)  
Vörös vas-oxid (E 172)  
Titán-dioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban

tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

### Rasilez 150 mg filmtabletta

PVC/poliklórtrifluor-etilén (PCTFE) – Alu buborékcsoomagolás:

Egységcsomagolások: 14, 28, 30, 50, 56, 90 vagy 98 tablettá.

Egységcsomagolások: 56 × 1 tablettá adagonként perforált buborékcsoomagolásban.

Gyűjtőcsomagolások: 280 (20 x 14) tablettá.

Gyűjtőcsomagolások: 98 (2 x 49 x 1) tablettá adagonként perforált buborékcsoomagolásban.

### Rasilez 300 mg filmtabletta

PVC/poliklórtrifluor-etilén (PCTFE) – Alu buborékcsoomagolás:

Egységcsomagolások: 14, 28, 30, 50, 56, 90 vagy 98 tablettá.

Egységcsomagolások: 56 x 1 tablettá adagonként perforált buborékcsoomagolásban.

Gyűjtőcsomagolások: 280 (20 x 14) tablettá.

Gyűjtőcsomagolások: 98 (2 x 49 x 1) tablettá adagonként perforált buborékcsoomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Írország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

### Rasilez 150 mg filmtabletta

EU/1/07/405/021-030

### Rasilez 300 mg filmtabletta

EU/1/07/405/031-040

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. augusztus 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. május 22.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A PCTFE/PVC BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ EGYSÉGCSOMAG  
KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasilez 150 mg filmtabletta  
aliskiren

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg aliskiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmtabletta  
28 filmtabletta  
30 filmtabletta  
50 filmtabletta  
56 filmtabletta  
56 x 1 filmtabletta  
90 filmtabletta  
98 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS  
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**



Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasilez 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**  
**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NAPTÁR)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasilez 150 mg filmtabletta  
aliskiren

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Noden Pharma DAC

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A PCTFE/PVC BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZBŰLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasilez 150 mg filmtabletta  
aliskiren

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg aliskiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.  
49 x 1 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/405/029	98 filmtabletta (2 x 49 x 1)
EU/1/07/405/030	280 filmtabletta (20 x 14)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasilez 150 mg

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A PCTFE/PVC BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasilez 150 mg filmtabletta  
aliskiren

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg aliskiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 280 (20 darab 14 darabos kiszerezés) filmtabletta  
Gyűjtőcsomagolás: 98 (2 darab 49 x 1 darabos kiszerezés) filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/405/029  
EU/1/07/405/030

98 filmtabletta (2 x 49 x 1)  
280 filmtabletta (20 x 14)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasilez 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A PCTFE/PVC BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ EGYSÉGCSOMAG  
KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasilez 300 mg filmtabletta  
aliskiren

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

300 mg aliskiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmtabletta  
28 filmtabletta  
30 filmtabletta  
50 filmtabletta  
56 filmtabletta  
56 x 1 filmtabletta  
90 filmtabletta  
98 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS  
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:



## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasilez 300 mg

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**  
**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NAPTÁR)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasilez 300 mg filmtabletta  
aliskiren

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Noden Pharma DAC

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A PCTFE/PVC BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasilez 300 mg filmtabletta  
aliskiren

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

300 mg aliskiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.  
49 x 1 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/405/039	98 filmtabletta (2 x 49 x 1)
EU/1/07/405/040	280 filmtabletta (20 x 14)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasilez 300 mg

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A PCTFE/PVC BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasilez 300 mg filmtabletta  
aliskiren

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

300 mg aliskiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 280 (20 darab 14 darabos kiszerezés) filmtabletta  
Gyűjtőcsomagolás: 98 (2 darab 49 x 1 darabos kiszerezés) filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/405/039            98 filmtabletta (2 x 49 x 1)  
EU/1/07/405/040            280 filmtabletta (20 x 14)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasilez 300 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Rasilez 150 mg filmtabletta**

**Rasilez 300 mg filmtabletta**

aliszkiren

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Rasilez és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rasilez szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rasilez-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rasilez-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Rasilez és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Ez a gyógyszer egy aliszkirennek nevezett hatóanyagot tartalmaz. Az aliszkiren a renin-gátlóknak nevezett gyógyszercsoportba tartozó vegyület. A renin-gátlók csökkentik a szervezet által termelt angiotenzin-II mennyiségét. Az angiotenzin-II az ereket összehúzza, ami megemeli a vérnyomást. Az angiotenzin-II mennyiségének csökkentése ellazítja az ereket, ami csökkenti a vérnyomást.

Ez felnőtt betegeknél segíti a magas vérnyomás csökkentését. A magas vérnyomás fokozza a szív és az artériák terhelését. Amennyiben ez hosszú időn keresztül fennáll, károsíthatja az agy, szív és vesék ereit, és ez agyvérzést, szívelégtelenséget, szívrohamot vagy veseelégtelenséget okozhat. A vérnyomás normális szintre történő csökkentésekor ezen rendellenességek kialakulásának a kockázata is csökken.

### **2. Tudnivalók a Rasilez szedése előtt**

#### **Ne szedje a Rasilez-t**

- ha allergiás az aliszkirenre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, forduljon orvosához tanácsért.
- ha alábbi típusú angioödémája (nehezen kapott levegőt vagy nehezen nyelt, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagadt) volt:
  - aliszkiren hatóanyagú gyógyszer szedésekor kialakult angioödéma.
  - örökletes angioödéma.
  - ismeretlen eredetű angioödéma.
- a terhesség utolsó 6 hónapjában vagy ha szoptat, lásd a „Terhesség és szoptatás” című részt.
- ha ciklosporint (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer), itraconazolt (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy kinidint (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer) szed.

- ha Ön cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése és a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - egy angiotenzin-konvertáló enzim gátló (például enalapril, lizinopril, ramipril),
  - vagy
  - egy angiotenzin II-receptor gátló (például valzartán, telmizartán, irbezartán).
- ha a beteg 2 évesnél fiatalabb.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Rasilez szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha vízajtót (a vizelet mennyiségét növelő gyógyszert) szed.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - egy angiotenzin-konvertáló enzim gátló (például enalapril, lizinopril, ramipril),
  - vagy
  - egy angiotenzin II-receptor gátló (például valzartán, telmizartán, irbezartán).
- ha károsodott a veseműködése, kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja, hogy ez a gyógyszer alkalmas-e az Ön számára, és az Ön gondos megfigyelése mellett dönthet.
- ha már volt angioödémája (nehezen kap levegőt vagy nehezen nyel, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagad). Ha ez bekövetkezik, hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, és forduljon kezelőorvosához.
- ha veseartéria szűkülete van (egyik vagy mindkét vese ereinek szűkülete).
- ha súlyos pangásos szívelégtelensége van (egy olyan típusú szívbetegség, ahol a szív nem képes elegendő vért pumpálni a szervezetbe).

Ha súlyos és tartós hasmenése van, abba kell hagynia a Rasilez szedését.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje a Rasilez-t” pontot.

### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszert a születéstől a 2 évesnél fiatalabb életkorig tilos kisgyermekeknél alkalmazni. Nem alkalmazható 2 éves kortól már betöltött, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél, és nem javasolt az alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél, 6 éves kor feletti, de 18 évesnél fiatalabb korig. Ezt az indokolja, hogy ebben a korcsoportban a biztonságosság és az előnyök még nem ismertek.

### **Idősek**

65 éves vagy idősebb betegek esetében az aliszkiren szokásos javasolt kezdődózisa 150 mg, A 65 éves vagy idősebb betegek többsége számára a Rasilez 300 mg-os adagja nem mutat további előnyt a vérnyomás csökkentésében a 150 mg-os adaghoz képest.

### **Egyéb gyógyszerek és a Rasilez**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának módosítani kell a gyógyszer adagját, és/vagy más óvintézkedéseket kell tenni, ha az alábbi orvosságok valamelyikét szedi:

- a vérben lévő kálium mennyiségét növelő gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a kálium-spóroló vízajtók és a káliumpótló készítmények.
- furoszemid vagy toraszemid (a vízajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét).
- egy angiotenzin II-receptor gátló vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim gátló (Lásd a „Ne szedje a Rasilez-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontokat).
- ketokonazol (gombafertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- verapamil (a vérnyomás csökkentésére, a szívritmus szabályozására vagy az angina pectorisz kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok, a fájdalomcsillapító gyógyszerek

bizonyos csoportja).

### **A Rasilez egyidejű bevétele étellel és itallal**

Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben vagy attól függetlenül, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Kerülje ezen gyógyszer egyidejű bevitelét gyümölcslevekkel és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal (beleértve a gyógynövény teákat is), mivel ez a gyógyszer hatékonyságának csökkenéséhez vezethet.

### **Terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Ne vegye be ezt a gyógyszert, ha terhes (lásd a Ne szedje a Rasilez-t című részt). Ha terhes lesz a gyógyszer szedése mellett, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és tájékoztassa kezelőorvosát. Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa rendszerint azt tanácsolja majd Önnek, hogy hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését a tervezett terhesség előtt, és egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani helyett a gyógyszer helyett. Alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, amikor több mint 3 hónapos terhes, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha a terhesség harmadik hónapja után szedik.

#### Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha gyermeket szoptat vagy nemsokára szoptatni kezd. Ez a gyógyszer nem javasolt szoptató anyák számára, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ettől a gyógyszertől szédülhet, és ez befolyásolhatja a koncentrációképességét. Mielőtt gépjárművet vezetne, gépeket kezelne vagy más, figyelmet igénylő tevékenységet folytatna, győződjön meg arról, hogy miként hat Önre ez a gyógyszer.

## **3. Hogyan kell szedni a Rasilez-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A magas vérnyomásban szenvedő emberek betegségüknek gyakran semmilyen tünetét nem észlelik. Sokan közülük teljesen jól érezhetik magukat. A lehető legjobb eredmények elérése és a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében nagyon fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan az orvos utasításainak megfelelően szedje. Akkor is jelentkezzen a megbeszélte kontrollvizsgálatra orvosánál, ha jól érzi magát.

A szokásos kezdő adag naponta egyszer egy 150 mg-os tablettát. A vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított két héten belül jelentkezik.

#### **Idősek**

65 éves vagy idősebb betegek esetében az aliszkiren szokásos javasolt kezdődózis 150 mg, A 65 éves vagy idősebb betegek többsége számára a Rasilez 300 mg-os adagja nem mutat további előnyt a vérnyomás csökkentésében a 150 mg-os adaghoz képest.

A kezelésre adott választól függően kezelőorvosa magasabb adagot, napi egyszer egy 300 mg-os tablettát is rendelhet Önnek. Kezelőorvosa előírhatja, hogy ezt a gyógyszert egyéb vérnyomáscsökkentőkkel egyidejűleg alkalmazza.

#### **Az alkalmazás módja**

A tablettákat egészben, kevés vízzel vegye be. Ezt a gyógyszert naponta egyszer, mindig könnyű étkezés közben vagy mindig attól függetlenül, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Megfelelő napirendet kell kialakítania, hogy a gyógyszert mindennap ugyanúgy, szabályos

rend szerint – az étkezések időpontjának figyelembe vételével – vegye be. Kerülje ezen gyógyszer egyidejű bevételét gyümölcslevekkel és/vagy növényi kivonatokat tartalmazó italokkal (beleértve a gyógynövény teákat is). A kezelés során kezelőorvosa módosíthatja az Ön gyógyszeradagját a vérnyomásában bekövetkezett változástól függően.

#### **Ha az előírtnál több Rasilez-t vett be**

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be ebből a gyógyszerből, haladéktalanul forduljon orvoshoz! Lehet, hogy orvosi ellátásra szorul.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Rasilez-t**

Ha elfelejt bevenni egy adagot a gyógyszerből, pótolja, amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Amennyiben azonban már közel van a következő adag bevételének időpontja, akkor csak a következő adagot vegye be a szokásos időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek (a gyakoriság nem ismert):**

Néhány beteg az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalta. **Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik előfordul Önnél, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Súlyos allergiás reakció, mely például a kiütés, viszketés, az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása, nehezített légzés, szédülés tüneteivel jár.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet): Hasmenés, ízületi fájdalom (artralgia), magas káliumszint a vérben, szédülés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet): Bőrkiütés (ez allergiás reakciók vagy az angioödéma tünete is lehet – lásd alább, a „ritka” mellékhatásoknál), vesebetegség, beleértve a heveny veseelégtelenséget (súlyosan lecsökkent vizelettermelés), a kezek, a bokák vagy a lábak duzzanata (perifériás ödéma), súlyos bőrreakciók (toxikus epidermális nekrozis és/vagy szájnyálkahártya reakciók - vörös bőr, az ajkak, a szem vagy a szájnyálkahártya felhólyagosodása, hámló bőr, láz), alacsony vérnyomás, szívdobogásérzés, köhögés, viszketés, viszkető kiütés (csalánkiütés), emelkedett májenzim értékek.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet): Emelkedett kreatininszint a vérben, csökkent hemoglobinszint a vérben (vérszegénység), csökkent vörsvértestszám a vérben, bőrpír (eritéma).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): Forgó jellegű szédülés, alacsony nátriumszint a vérben, légszomj, hányinger, hányás, májbetegség tünete (hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet vagy a bőr és a szemek sárgasága).

**Ha ezek közül bármelyik súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát. Lehet, hogy abba kell hagynia a Rasilez szedését.**

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a Rasilez-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje a gyógyszert. A lejárati

idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Rasilez?

- A készítmény hatóanyaga az aliszkiren (hemifumarát formájában).

#### Rasilez 150 mg filmtabletta

- Minden egyes tablettát 150 mg aliszkirent tartalmaz (hemifumarát formájában). Egyéb összetevők: A-típusú kroszpovidon; hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s); magnézium-sztearát, makrogol 4000, mikrokristályos cellulóz, povidon K30, vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid, talkum, titán-dioxid (E 171), fekete vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172).

Rasilez 300 mg filmtabletta:

- Minden egyes tablettát 300 mg aliszkirent tartalmaz (hemifumarát formájában). Egyéb összetevők: A-típusú kroszpovidon; hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s); magnézium-sztearát, makrogol 4000, mikrokristályos cellulóz, povidon K30, vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid, talkum, titán-dioxid (E 171), fekete vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172).

### Milyen a Rasilez külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rasilez 150 mg filmtabletta halvány rózsaszín, mindkét oldalán domború, kerek tablettát, az egyik oldalon „IL”, a másikon „NVR” felirattal.

A Rasilez 300 mg filmtabletta halvány piros, mindkét oldalán domború, ovális tablettát, az egyik oldalon „IU”, a másikon „NVR” felirattal.

A Rasilez 150 mg filmtabletta az alábbi csomagolásokban kapható:

- Egységcsomagolások: 14, 28, 30, 50, 56, 90 vagy 98 tablettát.
- Egységcsomagolások: 56 x 1 tablettát adagonként perforált buborékcsomagolásban.
- Gyűjtőcsomagolások: 280 (20 x 14) tablettát.
- Gyűjtőcsomagolások: 98 (2 x 49 x 1) tablettát adagonként perforált buborékcsomagolásban.

A Rasilez 300 mg filmtabletta az alábbi csomagolásokban kapható:

- Egységcsomagolások: 14, 28, 30, 50, 56, 90 vagy 98 tablettát.
- Egységcsomagolások: 56x1 tablettát adagonként perforált buborékcsomagolásban.
- Gyűjtőcsomagolások: 280 (20 x 14) tablettát.
- Gyűjtőcsomagolások: 98 (2 x 49 x 1) tablettát adagonként perforált buborékcsomagolásban.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

**Gyártó**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: 02/2023**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.