

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (*Aliskirenum*) (hemifumarāta formā).

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (*Aliskirenum*) (hemifumarāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes

Gaiši rozā, abpusēji izliekta, apaļa tablete ar uzdrukātu 'IL' uz vienas puses un 'NVR' uz otras puses.

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes

Gaiši sarkana, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar uzdrukātu 'IU' uz vienas puses un 'NVR' uz otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Rasilez deva ir 150 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kam neizdodas pietiekami kontrolēt asinsspiedienu, devu var palielināt līdz 300 mg vienu reizi dienā.

Nozīmīga antihipertensīvā iedarbība parādās divu nedēļu laikā (85-90%) pēc terapijas uzsākšanas ar 150 mg devu vienu reizi dienā.

Rasilez var lietot atsevišķi vai kombinācijā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, izņemot kombinācijā ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotensīna II receptoru blokatoriem (ARB) pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Aliskirēnu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti 65 gadu vecumā un vairāk

Gados vecākiem pacientiem ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Pediātriskā populācija

Rasilez ir kontrindicēts bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam. Rasilez nedrīkst lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam drošuma apsvēruma dēļ, sakarā ar iespējamu pārmērīgu aliskirēna ietekmi (skatīt 4.3., 4.4., 5.2. un 5.3. apakšpunktu). Rasilez drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā. Rasilez lietošana šajā populācijā nav ieteicama.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot nedaudz ūdens. Rasilez ieteicams lietot vienu reizi dienā, vienmēr kopā ar ēdienu vai vienmēr bez tā, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Pacientiem jāizveido ērts ikdienas zāļu lietošanas grafiks, un tā saistība ar ēdiena lietošanu laika ziņā jāsauglabā nemainīga. Jāizvairās no zāļu lietošanas kopā ar augļu sulu un/vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstnieciskās augu tējas) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Angioedēma pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60$ ml/min/1,73 m²) Rasilez lietošana kopā ar angiotenssīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (AKEI) vai angiotenssīna II receptora blokatoru (ARB) ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).
- Bērni no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēja rakstura brīdinājumi

Smagas un nepārejošas caurejas gadījumā terapija ar Rasilez jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju (Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) III-IV funkcionālā klase) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tiek ārstēti ar furosemīdu vai torasemīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un pavājinātu nieru funkciju (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt 5.1. apakšpunktu). RAAS dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar ACEI vai ARB, nav ieteicama. Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

Simptomātiskas hipotensijas risks

Pēc aliskirēna terapijas uzsākšanas simptomātiska hipotensija var rasties šādos gadījumos:

- pacientiem ar izteiktu intravaskulāra tilpuma šķidruma samazināšanos vai pacientiem ar sāls deficītu (piemēram, kuri saņem lielas diurētisku devas) vai,
- lietojot aliskirēnu kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS.

Pirms Rasilez lietošanas intravaskulāra tilpuma šķidruma samazināšanās vai sāls deficīts jākorģē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Nieru darbības traucējumi

Klīniskos pētījumos aliskirēns nav pētīts hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ar dialīzi anamnēzē, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju. To nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotensīna sistēmu, piesardzība jāievēro lietojot aliskirēnu pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga un ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds slimība, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru slimība. Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā.

Nieru artērijas stenoze

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par aliskirēna lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma

Pēcreģistrācijas periodā ārstēšanas laikā ar aliskirēnu tika novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Saņemti ziņojumi par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūsku), kas liecina par angioedēmu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioedēmu izraisošu zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēcregistrācijas periodā, pēc aliskirēna lietošanas kopā ar AKEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēcregistrācijas novērošanas pētījumā aliskirēna vienlaicīga lietošana ar AKEI vai ARB ir saistīta ar palielinātu angioedēmas risku. Šī efekta mehānisms nav noskaidrots. Kopumā RAAS dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar AKEI vai ARB, nav ieteicama (skatīt augstāk esošo apakšpunktu "Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde" un arī 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar hipersensitivitātes predispozīciju jāievēro īpaša piesardzība.

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioedēmu anamnēzē var būt palielināts angioedēmas attīstības risks (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioedēmu anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un it sevišķi terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja attīstās anafilaktiskas reakcijas vai angioedēma, terapija nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Pacienti jāinformē ziņot ārstam par jebkurām pazīmēm, kas varētu liecināt par alerģisku reakciju, it īpaši apgrūtinātu elpošanu vai apgrūtinātu rīšanu, sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu vai mēles tūsku. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai uzturētu brīvdus, elpošanas ceļus.

Pediatriskā populācija

Aliskirēns ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, un ir iespējama aliskirēna pārmērīga ietekme bērniem ar nenobriedušu P-gp zāļu transportsistēmu. Nav nosakāms vecums, kad nobriest transportsistēma (skatīt 5.2. un 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Rasilez ir kontraindicēts bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam, un to nevajadzētu lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Aliskirēna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kontraindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu)

Spēcīgi P-gp inhibitori

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna 75 mg C_{max} aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizēs. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nav ieteicams

Augļu sula un dzērieni, kas satur augu ekstraktus

Augļu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Apelsīnu vai ābolu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par attiecīgi 62% vai 63%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar augļu sulas sastāvdaļu izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ augļu sulu nedrīkst lietot kopā ar aliskirēnu. Dzērienu, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstniecisko augu tēju), ietekme uz aliskirēna uzsūkšanos nav pētīta. Tomēr savienojumi, kas potenciāli inhibē organisko anjonu transporta polipeptīdu medītēto aliskirēna uzsūkšanos, ir plaši sastopami augļos, dārzeņos un daudzos citos augu valsts produktos. Tāpēc dzērienus, kas satur augu ekstraktus, tai skaitā ārstnieciskās augu tējas, nedrīkst lietot kopā ar aliskirēnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

RAAS dubultā blokāde kombinācijā ar aliskirēnu, ARB, vai ACEI

Klīniskie dati liecina, ka RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACEI, ARB vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību, kā hipotensija, insults, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Piesardzība ir nepieciešama vienlaicīgas lietošanas gadījumā

Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori

Lietojojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā

Lietojojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kāliju preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, ieteicams veikt regulāru kālija līmeņa kontroli.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)

NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Furosemīds un torasemīds

Aliskirēna un furosemīda vienlaicīga iekšķīga lietošana neietekmēja aliskirēna farmakokinētiskās īpašības, bet samazināja furosemīda iedarbību par 20-30% (aliskirēna ietekme uz furosemīdu lietojot intramuskulāri vai intravenozi nav pētīta). Pacientiem ar sirds mazspēju, pēc vairāku furosemīda (60 mg/dienā) devu lietošanas kopā ar aliskirēnu (300 mg/dienā), pirmo 4 stundu laikā nātrija ekskrecija urīnā un izdalītā urīna daudzums samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar furosemīda monoterapiju. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar furosemīdu un aliskirēnu 300 mg, vidējā ķermeņa masa (84,6 kg) bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma furosemīdu monoterapijā (83,4 kg). Mazākas izmaiņas furosemīda farmakokinētiskās īpašībās un efektivitātē tika novērotas lietojot aliskirēnu 150 mg/dienā.

Pieejamie klīniskie dati neliecina, ka pēc lietošanas kopā ar aliskirēnu tika izmantotas lielākas torasemīda devas. Zināms, ka torasemīda izdalīšanos caur nierēm mediē organiskie anjoni

transportieri (OAT). Aliskirēns minimāli izdalās caur nierēm, un pēc iekšķīgas lietošanas urīnā konstatēti tikai 0,6% aliskirēna devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr, tā kā aliskirēns ir organisko anjonu transporta polipeptīda 1A2 (OATP1A2) substrāts (skatīt tālāk apakšpunktu “Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori”), aliskirēns, iedarbojoties uz absorbcijas procesu, var samazināt torasemīda iedarbību plazmā.

Tādēļ pacietiem, kuri tiek ārstēti gan ar aliskirēnu, gan furosemīdu vai torasemīdu iekšķīgi, uzsākot un pielāgojot furosemīda, torasemīda vai aliskirēna terapiju, ieteicams kontrolēt furosemīda vai torasemīda iedarbību, lai izvairītos no ekstracelulārā šķidrums tilpuma izmaiņām un iespējamām situācijām ar šķidrums pārslodzes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Varfarīns

Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētisku nav pētīta.

Mijiedarbība ar pārtikas produktiem

Kaut arī uzturs (ar zemu vai augstu tauku saturu) būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos, novērota līdzīga aliskirēna efektivitāte, to lietojot gan ar vieglu maltīti, gan bez ēdiena (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pieejamie klīniskie dati neliecina par dažāda veida uztura un/vai dzērienu aditīvu iedarbību, tomēr potenciāla aliskirēna biopieejamības samazināšanās aditīvas iedarbības dēļ nav pētīta un tāpēc nevar izslēgt šo risku.

Farmakokinētiskā mijiedarbība ar citām zālēm

Klīniskos farmakokinētiskos pētījumos tika iekļautas tādas zāles kā acenokumarols, atenolols, celekoksībs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts un hidrohlortiazīds. Mijiedarbība netika konstatēta.

Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar metformīnu (↓28%), amlodipīnu (↑29%) vai cimetidīnu (↑19%) izraisīja Rasilez C_{max} vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, Rasilez AUC un C_{max} līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar Rasilez neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama Rasilez vai šo vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošana.

Rasilez var nedaudz samazināt digoksīna un verapamila biopieejamību.

Mijiedarbība ar CYP450

Aliskirēns neinhībē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substanču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt citas atsauces par P-gp 4.5 apakšpunktā).

P-gp substrāti vai vāji inhibitori

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir Rasilez biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt Rasilez biopieejamību.

Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt apakšpunktu “Augļu sula un dzērieni, kas satur augu ekstraktus”).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Citas vielas, kas darbojas tieši uz RAAS, izraisīja nopietnas augļa kroplības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz RAAS, aliskirēnu nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem, kas ordinē jebkādas līdzekļus ar ietekmi uz RAAS, jābrīdina sievietes fertīlajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šos līdzekļus grūtniecības laikā. Ja terapijas laikā tiek atklāta grūtniecība, terapija attiecīgi jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai aliskirēns/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Aliskirēnu nevajadzētu lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rasilez maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekļus un apkalpojot iekārtas, jāatceras, ka Rasilez terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai miegainība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par nopietnām blakusparādībām, tai skaitā par anafilaktiskām reakcijām un angioedēmu, un tās rodas reti (mazāk nekā 1 gadījums uz 1 000 pacientu). Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

Aliskirēna drošumu vērtēja vairāk kā 7 800 pacientiem, ieskaitot vairāk kā 2 300, kurus ārstēja ilgāk par 6 mēnešiem, un vairāk kā 1 200, kurus ārstēja ilgāk par 1 gadu. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc to rašanās biežuma, sākot ar biežākajām, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti:	Anafilaktiskas reakcijas, paaugstinātas jutības reakcijas
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Reibonis
Ausu un labirinta bojājumi	
Nav zināmi:	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk:	Sirdsklauves, perifēra tūska
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk:	Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk:	Klepus
Nav zināmi	Elpas trūkums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Caureja
Nav zināmi:	Slikta dūša, vemšana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Aknu darbības traucējumi*, dzelte, hepatīts, aknu mazspēja**
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk:	Smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze (TEN) un mutes dobuma gļotādas reakcijas, izsitumi, nieze, nātrene
Reti:	Angioedēma, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	Akūta nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi
Izmeklējumi	
Bieži:	Hiperkaliēmija
Retāk:	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Reti:	Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Nav zināmi	Hiponatriēmija

* Atsevišķi aknu darbības traucējumu gadījumi ar klīniskiem simptomiem un laboratoriski apstiprināti izteiktāki aknu darbības traucējumu gadījumi.

** Ieskaitot vienu „fulminantas aknu mazspējas” gadījumu, par ko ziņots pēc-reģistrācijas periodā, un kura gadījumā nevar izslēgt cēloņsakarību ar aliskirēna lietošanu.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēmas gadījumi

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioedēma un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots arī par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu, angioedēmu izraisīto, zāļu, tostarp RAAS blokatoru (AKEI vai ARB), lietošanas.

Pēc-reģistrācijas pieredze liecina, ka pēc aliskirēna lietošanas kopā ar AKEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām.

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioedēmu (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūskai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Nieru darbības traucējumi

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratoriskās atrades

Kontrolētos klīniskos pētījumos aliskirēna lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas standarta laboratorisko rādītāju pārmaiņas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem Rasilez nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts

Tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%). Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda ietekme novērojama arī lietojot citus līdzekļus, kas ietekmē renīna-angiotensīna sistēmu, piemēram, ACEI un ARB.

Kālija līmenis serumā

Kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā.

Pediātriskā populācija

Aliskirēna drošums tika vērtēts 8 nedēļas ilgā nejausinātā, dubultklā pētījumā 267 bērniem, vecumā no 6 līdz 17 gadiem, ar hipertensiju un vairākam ar palielinātu ķermeņa masu/aptaukošanos. Šim pētījumam sekoja pētījuma pagarinājums, kas ietvēra 208 pacientus, kurus ārstēja 52 nedēļas. Tika veikts papildu 52 līdz 104 nedēļu ilgs neintervences novērošanas pētījuma pagarinājums ar 106 pacientiem (kuri nesaņēma pētījuma ārstēšanu), lai izvērtētu ilgtermiņa drošumu augšanas un attīstības aspektā bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem, kuriem galvenajā pētījumā sākumstāvoklī bija hipertensija (primārā vai sekundārā) un kas tika agrāk ārstēti ar aliskirēnu. Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem kopumā bija līdzīga kā pieaugušajiem ar hipertensiju. Kopumā pēc ārstēšanas ar aliskirēnu līdz vienam gadam klīniski nozīmīga blakusparādību izpausme pediātriskiem pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem netika novērota, balstoties uz fizisko attīstību, ko novērtēja bērniem ar primāro vai sekundāro hipertensiju, un neirokognitīvo attīstību, ko novērtēja tikai pacientiem ar sekundāro hipertensiju (19 pacienti: 9 iepriekš ārstēti ar aliskirēnu un 10 iepriekš ārstēti ar enalaprilu) (skatīt 4.2., 4.8., 5.1., un 5.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Dati par pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežoti. Iespējamākās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Ārstēšana

Ja rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (<2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotensīna sistēmu, renīna inhibitori, ATĶ kods: C09XA02

Darbības mehānisms

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepeptīds, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Farmakodinamiskā iedarbība

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotensinogēna pārvēršanos par angiotensīnu I un samazinot angiotensīna I un angiotensīna II līmeņus. Citi līdzekļi, kas inhibē RAAS (AKEI un angiotensīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50–80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg aliskirēna devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85–90% no maksimālās asinsspiediena mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Aliskirēns ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Aliskirēna monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiediena mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū AKEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlorotiazīdu - HCTZ), Rasilez 300 mg mazināja sistolisko/diastolisko asinsspiediena par 17,0/12,3 mmHg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mmHg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par aliskirēna lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlorotiazīdu, kalcija kanālu blokatoru amlodipīnu un bēta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlorotiazīdu, tam bija papildus asinsspiediena pazeminoša iedarbība. Pacientiem, kuriem nebija adekvātas atbildes reakcijas uz 5 mg kalcija kanālu blokatoru amlodipīnu, aliskirēna 150 mg pievienošana samazināja asinsspiediena līdzīgi kā palielinot amlodipīna

devu līdz 10 mg, bet retāk izraisīja tūsku (2,1%, lietojot 150 mg aliskirēna /5 mg amlodipīna, salīdzinot ar 11,2% pēc 10 mg amlodipīna lietošanas).

9 mēnešu līdzvērtīgas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu - 12. nedēļā ar hidrohloriazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mmHg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mmHg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki (≥ 65 gadiem) un ļoti veci pacienti (30% ≥ 75 gadiem) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā. Apkopotie efektivitātes un drošuma dati no klīniskajiem pētījumiem, kas ilga līdz 12 mēnešiem, neuzrādīja statistiski nozīmīgu atšķirību asinsspiediena samazinājumā gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadiem) starp grupām, kas saņēma 300 mg aliskirēnu un 150 mg aliskirēnu.

Hipertensijas slimniekiem ar aptaukošanos bez pietiekamas atbildes reakcijas uz 25 mg HCTZ, 300 mg aliskirēna pievienošana nodrošināja papildus asinsspiediena samazināšanos, kas bija līdzīga papildus terapijai ar 300 mg irbesartāna vai 10 mg amlodipīna.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem nenovēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacientiem ar nekomplicētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar aliskirēnu, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,1%). Hipotensija bija retāk ($< 1\%$) arī pēc kombinētas terapijas ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsietena efektu.

36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna lietošana papildus standarta terapijai, salīdzinot ar placebo, nesniedza ieguvumu attiecībā uz sirds kambara remodelācijas novērtējumu, nosakot sirds kreisā kambara sistolisko beigu tilpumu.

Kombinētie kardiovaskulāra cēloņa izraisītas mirstības, hospitalizācijas sakarā ar sirds mazspēju, miokarda infarkta recidīva, insulta un pēkšņas nāves gadījumu skaita rādītāji aliskirēna un placebo grupās bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, salīdzinot ar placebo grupu, ievērojami biežāk attīstījās hiperkaliēmija, hipotensija un nieru darbības traucējumi.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejaušinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai $G\dot{F}\dot{A} < 60$ ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika adekvāti kontrolēts. Primārais pētījuma mērķa kritērijs bija kombinētas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana.

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Pētījuma galīgie rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,097 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 0,987, 1,218, 2-pusējs $p=0,0787$). Turklāt

aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību biežums (38,2% pret 30,3%). It īpaši bija palielināts nieru darbības traucējumu (14,5% pret 12,4%), hiperkaliēmijas (39,1% pret 29,0%), ar hipotensiju saistītu gadījumu (19,9% pret 16,3%) un izvērtēto insulta gadījumu (3,4% pret 2,7%) galauzstādījumu biežums. Insultu skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 1 639 pacienti ar samazinātu izviedes frakciju, hospitalizēti dēļ akūtas sirds mazspējas (NYHA III–IV klase) epizodes un kuri sākumstāvoklī bija hemodinamiski stabili, tika vērtēta aliskirēna 150 mg deva (kas, ja panesamība bija laba, tika palielināta līdz 300 mg) kombinācijā ar parasto terapiju. Primārais mērķa kritērijs bija kardiovaskulāra nāve vai atkārtota hospitalizācija ar sirds mazspēju 6 mēnešu laikā; sekundārie mērķa kritēriji tika izvērtēti 12 mēnešu laikā.

Pētījumā, lietojot aliskirēnu papildus standarta terapijai akūtas sirds mazspējas ārstēšanai un paaugstināta kardiovaskulāru notikumu riska gadījumā pacientiem ar cukura diabētu, ieguvums netika pierādīts. Pētījuma rezultāti neuzrāda nozīmīgu aliskirēna iedarbību ar riska attiecību 0,92 (95% ticamības intervāls: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskirēns pret placebo). 12 mēnešu laikā, atkarībā no cukura diabēta pakāpes, kopējās mirstības rādītājos ziņots par atšķirībām ārstēšanas ar aliskirēnu iedarbībā. Ārstēšanas apakšgrupā pacientiem ar cukura diabētu riska attiecība bija 1,64 par labu placebo (95% ticamības intervāls: 1,15-2,33), savukārt ārstēšanas apakšgrupā pacientiem bez cukura diabēta riska attiecība bija 0,69 par labu aliskirēnam (95% ticamības intervāls: 0,50-0,94); mijiedarbības p -vērtība = 0,0003. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, novēroja hiperkaliēmijas (20,9% pret 17,5%), nieru darbības traucējumu / nieru mazspējas (16,6% pret 12,1%) un hipotensijas (17,1% pret 12,6%) gadījumu biežuma pieaugumu, un tas bija lielāks pacientiem ar cukura diabētu.

Kardiovaskulāro mirstību un slimības ieguvumu aliskirēnam vērtēja dubultklā, aktīvi kontrolētā, randomizētā pētījumā 7064 pacientiem ar hronisku sirds mazspēju un samazinātu kreisā kambara izviedes frakciju, no kuriem 62 % anamnēzē bija hipertensija. Primārais mērķa kritērijs bija kardiovaskulāras nāves un pirmās hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ kombinācija.

Šajā pētījumā aliskirēna mērķa deva 300 mg tika salīdzināta ar enalaprilu mērķa devu 20 mg, ko pievienoja standarta terapijai ar bēta blokatoru (un minerālkortikoīdu receptoru antagonistam 37 % pacientu) un pēc vajadzības - diurētiskam līdzeklim. Pētījumā izvērtēja arī aliskirēna un enalaprila kombināciju. Vidējais pētījuma novērošanas laiks bija 3,5 gadi. Pētījuma gala rezultāti statistiski neuzrādīja aliskirēna līdzvērtīgumu enalaprila primārajam mērķa kritērijam, tomēr nebija nozīmīgas atšķirības novērotajos saslimstības rādītājos aliskirēnam un enalaprilam (riska attiecība 0,99 ar 95 % ticamības intervālu: 0,90-1,10). Nebija nozīmīga ieguvuma, pievienojot aliskirēnu enalaprilam (primārais mērķa kritērijs: riska attiecība 0,93 ar 95 % ticamības intervālu: 0,85-1,03; $p=0,1724$ kombinācija pret enalaprilu). Terapijas efekti bija līdzīgi pacientiem ar diabētu un pacientiem ar nieru mazspēju. Konstatētā insulta sastopamības biežums nebija būtiski atšķirīgs aliskirēna un enalaprila grupās (4,4 % pret 4,0 %; RA 1,12; 95 % TI 0,848; 1,485) vai kombinācijas un enalaprila grupās (3,7 % pret 4,0 %; RA 0,93; 95 % TI 0,697; 1,251). Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums bija lielāks pacientiem ar cukura diabētu, vai ar GFĀ <60 ml/min/1.73 m², vai ≥ 65 gadu vecumu; tomēr nebija atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar aliskirēnu un pacientiem, kurus ārstēja ar enalaprilu.

Noteiktu nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums bija līdzīgs aliskirēna un enalaprila grupās, kamēr aliskirēna un enalaprila kombinācijas grupā blakusparādību sastopamības biežums bija palielināts: hiperkaliēmija (21,4 %, 13,2 % un 15,9 % attiecīgi kombinācijai, aliskirēnam un enalaprilam); nieru darbības traucējumi/ nieru mazspēja (23,2 %, 17,4 % un 18,7 %) un ar hipotensiju saistīti notikumi (27,0 %, 22,3 % un 22,4 %).

Bija statistiski nozīmīgi palielināts sinkopes sastopamības biežums, lietojot aliskirēna un enalaprila kombināciju, salīdzinot ar enalaprila lietošanu kopējā populācijā (4,2 % pret 2,8 %; RR 1,51; 95 % TI 1,11-2,05) un NYHA I/II apakšgrupās kopumā (4,8 % pret 3,0 %; RR 1,62; 95 % TI 1,14-2,29).

Kambaru fibrillācijas sastopamības biežums bija 11,1 %, 13,3 % un 11,0 % attiecīgi kombinācijas, aliskirēna un enalapriļa grupās.

Konstatēja arī statistiski nozīmīgi lielāku sirds mazspējas un išēmiska insulta rašanās risku aliskirēna grupā, salīdzinot ar enalapriļa grupu, pacientiem ar NYHA I/II un hipertensiju; un statistiski nozīmīgi lielāku hroniskas sirds mazspējas un kambaru ekstrasistolu rašanās risku pacientiem ar NYHA III/IV un hipertensiju. Lietojot aliskirēna un enalapriļa kombināciju, bija statistiski nozīmīgas atšķirības nestabilas stenokardijas rašanas biežumā, salīdzinot ar atsevišķu enalapriļa lietošanu.

Klīniski nozīmīgas efektivitātes vai drošuma rezultātu atšķirības gados vecāku pacientu apakšgrupās ar hipertensiju un I-II klases hronisku sirds mazspēju anamnēzē, salīdzinot ar kopējo pētījuma populāciju, nenovēroja.

Sirds elektrofizioloģija

Nejaušinātā, dubultklā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

Pediātriskā populācija

267 pediātriskiem hipertensijas pacientiem, vairākumam ar palielinātu ķermeņa masu/aptaukošanos, vecumā no 6 līdz 17 gadiem, tika veikts daudzcentru, nejaušināts, dubultakls 8 nedēļas ilgs pētījums ar aliskirēna monoterapiju (3 devu grupas pēc ķermeņa masas kategorijas [≥ 20 kg līdz < 50 kg; ≥ 50 kg līdz < 80 kg; ≥ 80 kg līdz ≤ 150 kg]: zema 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; vidēja 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; un liela deva 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], ar plašu devu diapazonu starp zemas, vidējas un lielas devas grupām [1:6:24]). Šī pētījuma sākotnējā, 4 nedēļas ilgā devas noteikšanas fāzē (1. fāze) aliskirēns atkarībā no devas pazemināja asinsspiedienu, kas noteikts gan ārsta kabinetā, gan ambulatori. Tomēr, sekojošā nejaušinātā, 4 nedēļas ilgā zāļu atcelšanas fāzē (2. fāze) aliskirēna iedarbība pārklājās ar iedarbību, kas novērota pacientiem, kuri pāriet uz placebo visās devu grupās (zamai, $p=0,8894$; vidējai, $p=0,9511$; lielai, $p=0,0563$). Asinsspiediena mērījumu vidējā atšķirība starp aliskirēnu un placebo zemas un vidēji lielas devas grupās bija $< 0,2$ mmHg. Ārstēšana ar aliskirēnu bija labi panesama šajā pētījumā.

Šis pētījums tika pagarināts ar 52 nedēļu dubultmaskētu, nejaušinātu pētījumu, lai izvērtētu aliskirēna drošumu, panesamību un efektivitāti salīdzinājumā ar enalapriļu 208 pediātriskiem pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem (iepriekšējā pētījuma uzsākšanas sākumā) ar hipertensiju. Sākuma devu katrā grupā noteica, ņemot vērā ķermeņa masu, trijās grupās: ≥ 20 līdz < 50 kg, ≥ 50 līdz < 80 kg un ≥ 80 līdz ≤ 150 kg. Aliskirēna sākuma devas bija 37,5/75/150 mg attiecīgi mazas, vidējas un lielas ķermeņa masas grupās. Enalapriļa sākuma devas bija 2,5/5/10 mg attiecīgi mazas, vidējas un lielas ķermeņa masa grupās. Attiecīgā pētījuma zāļu devas iespējamā titrēšana līdz nākošai lielākai devai, kas noteikta, ņemot vērā ķermeņa masu, bija iespējama dubultojot devu katrā no divām atļautajām titrēšanas reizēm – līdz 600 mg (augstākā pētītā deva pieaugušajiem) aliskirēnam un 40 mg enalaprilam ≥ 80 līdz ≤ 150 kg ķermeņa masas grupā, ja medicīniski nepieciešams kontrolēt vidējo sistolisko asinsspiedienu sēdus stāvoklī (vSAS) (t.i., vSAS jābūt zemākam par vecuma, dzimuma un auguma garuma 90-to percentīli). Kopumā vidējais pacientu vecums bija 11,8 gadi un 48,6% bija pacienti vecuma grupā no 6-11 gadiem, savukārt 51,4% vecuma grupā no 12-17 gadiem. Vidējais ķermeņa svars bija 68,0 kg un 57,7% pacientu KMI bija lielāks vai vienāds ar vecuma un dzimuma 95-to percentīli. Pilnajā analīzē šī pagarinājuma pētījuma beigās vSAS izmaiņas, salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, aliskirēnam un enalaprilam bija līdzīgas ($-7,63$ mmHg salīdzinot ar $-7,94$ mmHg). Tomēr, veicot analīzi protokolam atbilstoši kopai, kurā svērtā kvadrāta vidējās vSAS izmaiņas salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem bija $-7,84$ mmHg aliskirēnam un $-9,04$ mmHg enalaprilam, nozīmīgs līdzvērtīgums pētījumā nebija sasniegts. Papildus, devas iespējamās palielināšanas dēļ, ja medicīniski nepieciešams kontrolēt vSAS, nevar izdarīt secinājumus par piemērotām aliskirēna devām pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Pēc pirmā 52 nedēļu ilgā pētījuma pagarinājuma kritērijiem atbilstoši vīriešu un sieviešu dzimuma pediātriskie pacienti vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar primāro vai sekundāro hipertensiju tika

iekļauti 52 līdz 104 nedēļu ilgā bezterapijas neintervences novērošanas pētījuma pagarinājumā, kas bija izstrādāts, lai izvērtētu ilgtermiņa augšanu un attīstību, veicot auguma un ķermeņa masas mērījumus un papildus tikai pacientiem ar sekundāro hipertensiju apsekošanas vizītēs nosakot neirokognitīvo un nieru funkciju (19 pacienti: 9 iepriekš ārstēti ar aliskirēnu un 10 iepriekš ārstēti ar enalaprilu).

No sākumstāvokļa līdz 18. ilgtermiņa vizītei (104. nedēļā) starp ārstēšanas grupām (primārā analīze) netika novērotas statistiski nozīmīgas vidējās izmaiņas ķermeņa masas, auguma vai KMI rādītājos.

Pēc 104 nedēļām (ilgtermiņa 19. vizītē [156. nedēļā]) pacientiem abās ārstēšanas grupās tika novērots samazinājums mazāko kvadrātu vidējos rādītājos no sākumstāvokļa ķermeņa masas un KMI rādītājiem, turklāt samazinājums bija nedaudz lielāks aliskirēna ārstēšanas grupā, salīdzinot ar enalaprilā ārstēšanas grupu.

Pēc 104 nedēļām (ilgtermiņa 19. vizītē [156. nedēļā], sekundārās hipertensijas pacientiem) auguma parametros bija lielāks palielinājums mazāko kvadrātu vidējā rādītājā, salīdzinot ar palielinājumu, kas tika novērots pēc 52 nedēļām (ilgtermiņa 18. vizītē [104. nedēļā], primārās hipertensijas pacientiem), kas ir sagaidāms šiem augošajiem pediatrikajiem pacientiem.

Neirokognitīvā novērtējuma rezultāti uzrādīja nelielu uzlabojumu lielākajā daļā pārbaužu rezultātos, un starp ārstēšanas grupām nebija nozīmīgu atšķirību.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus aliskirēnam vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās hipertensijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{\max} par 85% un AUC par 70%. Līdzsvara stāvoklī uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{\max} par 76% un $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$ par 67% pacientiem ar hipertensiju. Tomēr aliskirēna efektivitāte bija līdzīga gan lietojot to ar vieglu maltīti, gan tukšā dūšā. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākumdevas lietošanas.

Transportvielas

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašo izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4.

Eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšana. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās ievadīšanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabīlā stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pacientu raksturojums

Aliskirēns ir efektīva, reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Nieru darbības traucējumi

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{max} pacientiem ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem terapijas sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). To nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizes; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veselīgiem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika nebija nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Gados vecāki pacienti 65 gadu vecumā un vairāk

Gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Dzimums, ķermeņa masa un tautībai būtiski klīniski neietekmē aliskirēna farmakokinētiku.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētiskajā pētījumā, kurā 39 pediātrijas pacienti vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar hipertensiju tika ārstēti ar aliskirēnu, saņemot aliskirēna dienas devu 2 mg/kg vai 6 mg/kg granulu veidā (3,125 mg/tabletē), farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Pētījuma dati liecina, ka vecums, ķermeņa masa vai dzimums būtiski neietekmē aliskirēna sistēmisko iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

8 nedēļas ilgā nejaušinātā, dubultklā aliskirēna monoterapijas pētījumā 267 bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar hipertensiju un vairākumam ar palielinātu ķermeņa masu/aptaukošanos, aliskirēna minimālā koncentrācija tukšā dūšā 28. dienā bija salīdzināma ar novēroto citos pētījumos gan pieaugušiem, gan bērniem, lietojot līdzīgas aliskirēna devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rezultāti no cilvēku audu MDR1 *in vitro* pētījuma liecināja par vecuma un audu atkarīgu sakarību starp MDR1 (P-gp) transportsistēmas briedumu. Tika novērots augsts interindividuāls mRNS ekspresijas līmenis (līdz 600-kārtīgam). Aknu MDR1 mRNS izpausmes bija statistiski nozīmīgi zemākas paraugos no embrijiem, jaundzimušajiem un zīdaiņiem līdz 23 mēnešu vecumam.

Nav nosakāms vecums, kad nobriest transportsistēma. Ir iespējama aliskirēna pārmērīga ietekme bērniem ar nenobriedušu MDR1 (P-gp) transportsistēmu (skatīt augstāk apakšpunktu „Transportvielas” un 4.2., 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

5.3. Prekliniskie dati par drošumu

Aliskirēna pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla (kuņģa-zarnu trakta) kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

2 gadu pētījumā ar žurkām un 6 mēnešu pētījumā ar transgēnām pelēm aliskirēnam netika konstatēts kancerogenitātes potenciāls. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1 500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami.

Lai gan aliskirēnam ir zināma lokāla (kuņģa-zarnu trakta) kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem noteiktās drošuma robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārņojumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg/dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatalā un postnatalā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1–4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Juvenīlo dzīvnieku pētījumi

Toksicitātes pētījumos 8 dienas vecām juvenīlām žurkām aliskirēns, lietojot 100 mg/kg/dienā un 300 mg/kg/dienā (2,3 un 6,8 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem), bija saistīts ar augstu mirstību un smagu saslimstību. Citā toksicitātes pētījumā 14 dienu vecām juvenīlām žurkām aliskirēns, lietojot 300 mg/kg/dienā (8,5 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem), bija saistīts ar novēlotu mirstību. Novēroja palielinātu aliskirēna sistēmisko iedarbību (>400 reizes augstāka 8 dienas vecām žurkām salīdzinot ar pieaugušām žurkām). Mehānistiskā pētījuma dati uzrādīja, ka MDR1 (P-gp) gēna izpausme juvenīlām žurkām bija nozīmīgi mazāka, salīdzinot ar pieaugušām žurkām. Aliskirēna palielinātā ietekme juvenīlām žurkām galvenokārt saistīta ar nenobriedušu P-gp kuņģa-zarnu traktā. Tādēļ pediatriem pacientiem ar nenobriedušu MDR1 zāļu izvades sistēmu ir iespējama pārmērīga aliskirēna iedarbība (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Krospovidons (A tips)
Magnija stearāts
Mikrokristāliska celuloze
Povidons (K-30)
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa·s)
Makrogols 4000
Talks
Melnais dzelzs oksīds (E 172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Titāna dioksīds (E 171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Al blisteri:

Atsevišķi iepakojumi, kas satur 14, 28, 30, 50, 56, 90 vai 98 tabletes.

Atsevišķi iepakojumi, kas satur 56x1 tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 280 (20x14) tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 98 (2x49x1) tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Al blisteri:

Atsevišķi iepakojumi, kas satur 14, 28, 30, 50, 56, 90 vai 98 tabletes.

Atsevišķi iepakojumi, kas satur 56x1 tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 280 (20x14) tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 98 (2x49x1) tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes
EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes
EU/1/07/405/031-040

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 22. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 22. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese
Delpharm Milano S.R.L.,
Via Carnevale, 1,
Segrate (MI),
20054,
Itālija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM, KAS SATUR PHTFE/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilez 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

BLISTERIS (KALENDĀRS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes

Aliskirenum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Noden Pharma DAC

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena

Otrdiena

Trešdiena

Ceturtdiena

Piektdiena

Sestdiena

Svētdiena

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX), KAS SATUR PHTFE/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
49 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/405/029	98 apvalkotās tabletes (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rasilez 150 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX), KAS SATUR PHTFE/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums : 280 (20 kastītes pa 14) apvalkotās tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojums: 98 (2 kastītes pa 49 x 1) apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/405/029 98 apvalkotās tabletes (2x49x1)
EU/1/07/405/030 280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rasilez 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM, KAS SATUR PHTFE/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/405/031	14 apvalkotās tabletes
EU/1/07/405/032	28 apvalkotās tabletes
EU/1/07/405/033	30 apvalkotās tabletes
EU/1/07/405/034	50 apvalkotās tabletes
EU/1/07/405/035	56 apvalkotās tabletes
EU/1/07/405/036	56 x1 apvalkotās tabletes
EU/1/07/405/037	90 apvalkotās tabletes
EU/1/07/405/038	98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasilez 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

BLISTERIS (KALENDĀRS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Noden Pharma DAC

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX), KAS SATUR PHTFE/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
49 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/405/039	98 apvalkotās tabletes (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rasilez 300 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX), KAS SATUR PHTFE/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes
Aliskirenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 280 (20 kastītes pa 14) apvalkotās tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojums: 98 (2 kastītes pa 49 x 1) apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/405/039 98 apvalkotās tabletes (2x49x1)
EU/1/07/405/040 280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rasilez 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes

Aliskirenum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rasilez un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rasilez lietošanas
3. Kā lietot Rasilez
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rasilez
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rasilez un kādam nolūkam tās lieto

Šīs zāles satur aktīvo vielu, ko sauc par aliskirēnu. Aliskirēns pieder zāļu grupai, ko sauc par renīna inhibitoriem. Renīna inhibitori samazina organisma izdalītā angiotensīna II daudzumu. Angiotensīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos, kas paaugstina asinsspiedienu. Angiotensīna II daudzuma samazināšana ļauj asinsvadiem atslābt, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.

Tas palīdz pazemināt augstu asinsspiedienu pieaugušiem pacientiem. Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja tas turpinās ilgāku laiku, var tikt bojāti smadzeņu, sirds un nieru asinsvadi un attīstīties insults, sirds mazspēja, miokarda infarkts vai nieru mazspēja. Asinsspiediena samazināšana līdz normālam līmenim mazina šo traucējumu attīstības risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Rasilez lietošanas

Nelietojiet Rasilez šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret aliskirēnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vaicājiet padomu savam ārstam;
- ja Jums kādreiz bijušas sekojošas angioedēmas formas (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums):
 - angioedēma pēc aliskirēna lietošanas;
 - iedzimta angioedēma;
 - angioedēma bez jebkāda zināma iemesla;
- pēdējos 6 grūtniecības mēnešos vai ja zīdāt bērnu skatiet „Grūtniecība un barošana ar krūti”;
- ja lietojat ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā), itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai) vai hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirds darbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēti ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu vai
 - angiotensīna II receptoru blokatoru, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu.
- ja pacients ir mazāk kā 2 gadus vecs.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rasilez lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jūs lietojat diurētikas (zāles, ko sauc arī par urīndzenošām tabletēm, kas Jums palielina izdalītā urīna daudzumu);
- ja Jūs lietojat kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu vai
 - angiotensīna II receptoru blokatoru, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts rūpīgi apsvērs, vai šīs zāles Jums ir piemērotas, un rūpīgi Jūs uzraudzīs;
- ja Jums jau kādreiz ir attīstījusies angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums); ja tas notiek, pārtrauciet lietot šīs zāles un sazinieties ar savu ārstu;
- ja Jums ir nieru artēriju stenoze (asinsvadu, kuri apasiņo vienu vai abas nieres, sašaurinājums);
- ja Jums ir smaga sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimība, kad sirds nespēj apasiņot ķermeni).

Ja Jums ir smaga un nepārejoša caureja, Jums vajadzētu pārtraukt lietot Rasilez.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī apakšpunktu „Nelietojiet Rasilez šādos gadījumos”.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot mazi bērni no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam. To nevajadzētu lietot bērniem no 2 līdz 6 gadu vecumam, un to nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tāpēc, ka šo zāļu lietošanas drošums un ieguvumi šai cilvēku grupai nav zināmi.

Gados vecāki pacienti

Parastā ieteicamā aliskirēna sākuma deva gados vecākiem pacientiem no 65 gadu vecuma ir 150 mg. Vairākumam pacientu, kuri ir vecāki par 65 gadiem, 300 mg Rasilez deva nedod papildu ieguvumu samazinot asinsspiedienu, salīdzinot ar 150 mg devu.

Citas zāles un Rasilez

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus, ja lietojat kādu no šīm zālēm:

- zāles, kas paaugstina kālija līmeni Jūsu asinīs (piemēram, kāliju aizturošas diurētikas, kāliju saturošus preparātus);
- furosemīdu vai torasemīdu – zāles, kas pieder diurētiku grupai jeb t.s. urīndzenošiem līdzekļiem, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai;
- angiotensīna II receptoru blokatoru vai angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (skatīt sadaļās „Nelietojiet Rasilez šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”);
- ketokonazolu – zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- verapamilu – zāles, ko lieto, lai samazinātu asinsspiedienu, koriģētu sirdsdarbības ritmu vai ārstētu stenokardiju;
- noteikta tipa zāles, ko sauc par nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Rasilez kopā ar uzturu un dzērienu

Šīs zāles ieteicams lietot vai nu kopā ar vieglu maltīti vai bez tās vienu reizi dienā, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jums jāizvairās lietot šīs zāles kopā ar augļu sulu un/vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstnieciskās augu tējas), jo tas var samazināt šo zāļu efektivitāti.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece (skatīt sadaļu „Nelietojiet Rasilez šādos gadījumos”). Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet to lietošanu un konsultējieties ar ārstu. Ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt šo zāļu lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās un ieteiks Jums šo zāļu vietā lietot citas zāles. To nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties uzsākt barošanu ar krūti. Šīs zāles nav ieteicamas mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var Jums izraisīt reiboni, kas var ietekmēt koncentrēšanās spējas. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas, mehānismu apkalpošanas vai citu darbību, kam nepieciešama uzmanība, veikšanas, Jums jāpārliciecinās par savu atbildes reakciju uz šo zāļu iedarbību.

3. Kā lietot Rasilez

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cilvēki, kam ir augsts asinsspiediens, bieži nepamana nekādas pazīmes. Daudzi var justies pietiekami labi. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietotu savas zāles tieši tā, kā Jums to norādījis ārsts, lai gūtu labākos rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Apmeklējiet plānotās ārsta vizītes arī tad, ja jūtaties labi.

Parastā sākumdeva ir viena 150 mg tablete vienu reizi dienā. Asinsspiedienu pazeminošā iedarbība saglabājās divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Gados vecāki cilvēki

Parastā ieteicamā aliskirēna sākuma deva gados vecākiem pacientiem ir 150 mg. Vairākumam pacientu vecumā no 65 gadiem 300 mg Rasilez deva nesniedz papildu ieguvumu asinsspiediena samazinājumā, salīdzinot ar 150 mg devu.

Atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija uz terapiju, Jūsu ārsts var nozīmēt Jums augstāku devu – vienu 300 mg tableti vienu reizi dienā. Jūsu ārsts var nozīmēt šīs zāles kopā ar citām zālēm, ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai.

Ievadīšanas veids

Norijiet tableti veselu, uzdzerot nelielu ūdeni. Jums jālieto šīs zāles vienu reizi dienā, vienmēr kopā ar ēdienu vai vienmēr bez tā, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jums jāizveido ērts ikdienas režīms, lai lietotu zāles katru dienu vienā un tajā pašā veidā saistībā ar ēdienreizēm. Jums jāizvairās lietot šīs zāles kopā ar augļu sulu un/vai dzērieniem, kas satur augu ekstraktus (ieskaitot ārstnieciskās augu tējas). Ārstēšanas laikā Jūsu ārsts var pielāgot zāļu devu atkarībā no asinsspiediena izmaiņām.

Ja esat lietojis Rasilez vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis pārāk daudz šo zāļu tablešu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Rasilez

Ja esat aizmirsis lietot šīs zāles, izdariet to, tiklīdz atceraties, un tad nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Taču, ja tuvojās nākamās devas lietošanas laiks, vienkārši lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt būtiskas (biežums nav zināms):

Dažiem pacientiem radās šīs būtiskās blakusparādības. **Ja notiek kaut kas no tālāk minētā, nekavējoties pastāstiet par to ārstam:**

- smaga alerģiska reakcija ar tādiem simptomiem kā izsitumi, nieze, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, reibonis.

Iespējamās blakusparādības:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem): caureja, sāpes locītavās (artralģija), augsts kālija līmenis asinīs, reibonis.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem): ādas izsitumi (šie simptomi var liecināt par alerģiskām reakcijām vai angioedēmu – skatīt zemāk “Reti” sastopamas blakusparādības), nieru darbības traucējumi, tai skaitā akūta nieru mazspēja (ievērojami mazināta urīna izdalīšanās) roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska), smagas ādas reakcijas (toksiska epidermāla nekrolīze un/vai reakcijas mutes dobuma gļotādā - sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis), zems asinsspiediens, sirdsklauves, klepus, nieze, izsitumi (nātrene), paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem): kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās, pazemināts hemoglobīna līmenis asinīs (anēmija), pazemināts eritrocītu līmenis asinīs, sarkana āda (eritēma).

Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem): griešanās sajūtu, zems nātrija līmenis asinīs, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, aknu darbības traucējumu pazīmes (slikta dūša, apetītes zudums, tumšas krāsas urīns vai ādas un acu dzeltena nokrāsa).

Ja kāda no reakcijām Jums izpaužas smagi, pastāstiet par to savam ārstam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasilez lietošanu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rasilez

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rasilez satur

- Aktīvā viela ir aliskirēns (hemifumarāta formā).

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes

- Katra tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā). Citas sastāvdaļas ir krospovidons (A tips), hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa s), magnija stearāts, makrogols 4000, mikrokristāliska celuloze, povidons K-30, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, talks, titāna dioksīds (E 171), melnais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes

- Katra tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā). Citas sastāvdaļas ir krospovidons (A tips), hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa s), magnija stearāts, makrogols 4000, mikrokristāliska celuloze, povidons K-30, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, talks, titāna dioksīds (E 171), melnais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

Rasilez ārējais izskats un iepakojums

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes ir gaiši rozā, abpusēji izliektas, apaļas tabletes ar uzdrukātu 'IL' uz vienas puses un 'NVR' uz otras puses.

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes ir gaiši sarkanas, abpusēji izliektas, ovālas formas tabletes, ar uzdrukātu 'IU' uz vienas puses un 'NVR' uz otras puses.

Rasilez 150 mg apvalkotās tabletes pieejamas sekojošos iepakojumos:

- Atsevišķos iepakojumos, kas satur 14, 28, 30, 50, 56, 90 vai 98 tabletes.
- Atsevišķos iepakojumos, kas satur 56x1 tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.
- Vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 280 (20x14) tabletes.
- Vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 98 (2x49x1) tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.

Rasilez 300 mg apvalkotās tabletes pieejamas sekojošos iepakojumos:

- Atsevišķos iepakojumos, kas satur 14, 28, 30, 50, 56, 90 vai 98 tabletes.
- Atsevišķos iepakojumos, kas satur 56x1 tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.
- Vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 280 (20x14) tabletes.
- Vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 98 (2x49x1) tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta 02/2023

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.