

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (*Aliskirenum*) (hemifumaraadina).

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (*Aliskirenum*) (hemifumaraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroosa, kaksikkumer, ümmargune tablett, mille ühel poolel on märged „IL” ja teisel „NVR”.

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helepunane, kaksikkumer, ovaalne tablett, mille ühel poolel on märged „IU” ja teisel „NVR”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Rasilez'i soovitatav annus on 150 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust, võib annust suurendada 300 mg-ni üks kord ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime ilmneb kahe nädala jooksul (85...90%) pärast ravi alustamist annuses 150 mg üks kord ööpäevas.

Rasilez'i võib kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega välja arvatud kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (AKE inhibiitorid) või angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) diabeediga või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Aliskireeni ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min/1,73m²).

Maksakahjustus

Kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid vanuses üle 65 aasta

Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

Lapsed

Rasilez on vastunäidustatud lastele alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni.

Rasilez'i ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat seoses ohutusega, mis tulenevad võimalikust aliskireeni üleekspositsioonist (vt lõigud 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3).

Rasilez'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 kuni 17 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Rasilez'i ei soovitata kasutada sellel rühmal.

Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega. Rasilez'i tuleb võtta üks kord ööpäevas alati koos toiduga või alati ilma, soovitatavalt iga päev samal ajal. Ravimi võtmine peab toimuma kindlal ajal patsiendi päevaplaanis ning ajaline seos söömisega peab olema sama. Vältima peab samaaegset manustamist puuviljamahlaga ja/või taimeekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimeteed) (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse esimene ja teine trimester (vt lõik 4.6).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonasooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid, ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Rasilez'i samaaegne kasutamine angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit või angiotensiin II retseptori blokaatorit (ARB) sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Lapsed sünnist kuni 2 aasta vanuseni (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Tugeva ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Rasilez'iga katkestada (vt lõik 4.8).

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (New York Heart Association [NYHA] klass III...IV) (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel südamepuudulikkust ravitakse furosemiidi või torasemiidiga, tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On teatatud hüpotensioonist, süngoobist, insuldist, hüperkaleemiast ja neerutalitluse langusest (k.a äge neerupuudulikkus) eelsoodumusega isikutel, eriti kombinatsioonravi korral ravimitega, mis mõjutavad seda süsteemi (vt lõik 5.1). Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi, kombineerides aliskireeni AKE inhibiitori või ARB-iga. Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

Sümptomaatilise hüpotensiooni risk

Aliskireenravi alustamise järgselt võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon järgmistel juhtudel:

- Väljendunud vedelikuvaeguse või naatriumivaegusega patsiendid (nt patsiendid, kes saavad suuri diureetikumi annuseid)
- Aliskireeni ja teiste RAASi mõjutavate ainete kooskasutamine.

Vedeliku- või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne Rasilez'i manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud aliskireeni kasutamist hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ või $1,70 \text{ mg/dl}$ naistel ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ või $2,00 \text{ mg/dl}$ meestel ja/või $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anamneesis dialüüs, nefrootiline sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Raske neerukahjustusega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele ei ole ravim soovitatav.

Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega, tuleb ka aliskireeni manustamisega olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüповoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel pärast ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Turuletulekujärgselt on aliskireeniga täheldatud kaaliumisisalduse suurenemist seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd). Kui samaaegset manustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed aliskireeni kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Aliskireeniga ravitud patsientidel on suurenenud risk neerupuudulikkuse ja akuutse neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Turuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Aliskireeniga ravitud patsientidel on kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse).

Mitmel sellisel patsiendil oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate teiste ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgses vaatlusuringus on aliskireeni samaaegset manustamist AKE inhibiitorite või ARB-idega seostatud angioödeemi riski suurenemisega. Selle toime tekkemehhanism ei ole kindlaks tehtud. Üldiselt ei soovitata RAASi kahekordset blokeerimist AKE inhibiitori ja ARB-iga (vt lõik „Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad“ ülal ning lõigud 4.5 ja 4.8).

Eriline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb ravimi kasutamine kohe lõpetada ning alustada asjakohast ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsiente tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest, eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo-, jäsemete, silmade, huulte või keeletursest. Keele, häälepilu või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

Lapsed

Aliskireen on *P-glükoproteiini* (P-gp) substraat ning väljaarenemata P-gp transportersüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks. Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transportersüsteem välja arenenud (vt lõigud 5.2 ja 5.3). Seega on Rasilez vastunäidustatud lastele alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ning seda ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Aliskireeni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 kuni 17 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Tugevad P-gp inhibiitorid

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C_{max} umbes 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Kasv võib olla kõrgem suuremate aliskireeni annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C_{max} vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ei ole soovitatav

Puuviljamahl ja taimeekstrakte sisaldavad joogid

Puuviljamahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C_{max} väärtuste languseni. Greipfruudimahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis aliskireeni AUC 61% vähenemiseni ja koos 300 mg aliskireeniga AUC 38% vähenemiseni. Apelsinimahla või õunamahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis vastavalt aliskireeni AUC 62% ja 63% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest puuviljamahla komponentide poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu puuviljamahla koos aliskireeniga tarvitada. Taimetee ekstrakte sisaldavate jookide (kaasa arvatud taimetee) mõju aliskireeni imendumisele ei ole uuritud. Potentsiaalselt aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumist inhibeervad ühendid on laialt levinud puuviljades, juurviljades ja paljudes teistes taimsetes toodetes. Seetõttu ei tohi taimetee ekstrakte sisaldavaid jooke, kaasa arvatud taimeteesid, koos aliskireeniga tarvitada (vt lõik 4.2).

Kahekordne RAAS blokaad aliskireeni, ARBi või AKE inhibiitoritega

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAAS kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samaaegsel manustamisel on vajalik ettevaatus

P-gp koostoimed

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni soolde imendumises ja sapi erituses (vt lõik 5.2). P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust umbes 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimet peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli samaaegne manustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

Kaaliumisisaldust mõjutavad ravimid

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA'dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumisisaldust (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurened kaaliumisisaldus seerumis. Kui seerumi kaaliumisisaldust mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, on soovitatav jälgida rutiinselt kaaliumisisaldusi.

Mittestteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd)

MSPVA'd võivad vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

Furosemiid ja torasemiid

Aliskireeni ja furosemiidi suukaudne samaaegne manustamine ei mõjutanud aliskireeni farmakokineetikat, kuid vähendas furosemiidi plasmakontsentratsiooni 20...30% võrra (aliskireeni mõju intramuskulaarselt või intravenoosselt manustatavale furosemiidile ei ole uuritud). Võrreldes ainult furosemiidi manustamisega vähenes mitme furosemiidi (60 mg/ööpäevas) ja aliskireeni (300 mg/ööpäevas) annuse samaaegset manustamist südamepuudulikkusega patsientidele naatriumi eritumine uriiniga ja uriini maht esimese 4 tunni jooksul vastavalt 31% ja 24% võrra. Samaaegselt nii furosemiidi ja 300 mg aliskireeniga ravitud patsientide keskmine kehakaal (84,6 kg) oli kõrgem kui ainult furosemiidiga ravitud patsientide kehakaal (83,4 kg). Väiksemaid muutusi furosemiidi farmakokineetikas ja efektiivsuses kirjeldati aliskireeni annusega 150 mg/ööpäevas.

Olemasolevad kliinilised andmed ei näita, et aliskireeniga samaaegsel manustamisel suureneksid torasemiidi annused. Torasemiidi eritumist neerude kaudu vahendab orgaaniliste anioonide transporter (OAT). Aliskireen eritub neerude kaudu vähesel määral, suukaudsel manustamisel eritub ainult 0,6% aliskireeni annusest uriiniga (vt lõik 5.2). Siiski on näidatud, et aliskireen on orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidi 1A2 (OATP1A2) substraat (vt allpool lõiku „Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitoritega“), seega võib aliskireen potentsiaalselt vähendada torasemiidi plasmakontsentratsiooni mõjutades imendumisprotsessi.

Seetõttu on furosemiidi- või torasemiidravi ja aliskireenravi alustamisel ja annuse kohandamisel soovitatav jälgida furosemiidi või torasemiidi ravitoimet, et vältida muutusi ekstratsellulaarse vedeliku mahus ja võimalikku vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.4).

Varfariin

Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole hinnatud.

Koostoime toiduga

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt küll vähendanud aliskireeni imendumist, kuid aliskireeni efektiivsus on jäänud sarnaseks nii kerge einega kui ka ilma eineta võtmisel (vt lõik 4.2). Olemasolevad kliinilised andmed ei toeta erinevate toitade ja/või jookide mõju, kuid sellest tulenevat potentsiaalset aliskireeni biosaadavuse vähenemist ei ole uuritud ja seetõttu ei saa seda välistada.

Farmakokineetilised koostoimed teiste ravimitega

Ravimid, mida on uuritud kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

Aliskireeni manustamisel koos metformiini ($\downarrow 28\%$), amlodipiini ($\uparrow 29\%$) või tsimetidiiniga ($\uparrow 19\%$) muutus Rasilez'i $C_{\max}$ või AUC 20...30%. Koos atorvastatiiniga manustamisel suurenesid Rasilez'i püsikontsentratsiooni faasi AUC ja $C_{\max}$ 50%. Rasilez'i samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta Rasilez'i või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

Rasilez võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

CYP450-ga seotud koostoimed

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Seetõttu ei tohiks aliskireen mõjutada ravimite plasmakontsentratsiooni, mis inhibeervad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega vastastikust mõju CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induksioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeervad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni plasmakontsentratsiooni (vt. teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimeid lõigus 4.5).

P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Koos atorvastatiiniga (80 mg) manustamisel suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni seisundi AUC ja $C_{\max}$ 50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et Rasilez'i biosaadavusel on määrava tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada Rasilez'i biosaadavust.

Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraatide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt lõik „Puuviljamahl ja taimeekstrakte sisaldavad joogid“).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireen teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarengute ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid, ei tohi aliskireeni kasutada raseduse esimese trimestri ajal või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). RAAS'i mõjutavaid ravimeid määravad arstid peakisid viljakas eas naised teavitama nende ravimitega seotud võimalikust ohust raseduse ajal. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb ravimi kasutamine järelkult lõpetada.

Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen/metaboliidid erituvad rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Aliskireeni ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Kliinilised andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rasilez mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Autojuhtimisel või masinate kasutamisel tuleb meele pidada, et Rasilez'i võtmine võib mõnikord põhjustada pearinglust või uimasust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Turuletulekujärgsel perioodil esinenud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad anafülaktiline reaktsioon ja angioödeem, mis võivad esineda harva (vähem kui 1 juhtum 1000 patsiendi kohta). Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Aliskireeni ohutust on hinnatud enam kui 7800 patsiendil, kellest enam kui 2300 on ravi saanud üle 6 kuu ja enam kui 1200 üle 1 aasta. Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasemast ning kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1

Immuunsüsteemi häired	
Harv:	Anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkusreaktsioonid
Närvisüsteemihäired	
Sage:	Pearinglus
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Teadmata:	Vertiigo
Südame häired	
Aeg-ajalt:	Südamepekslemine, perifeerne turse
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired	
Aeg-ajalt:	Köha
Teadmata:	Düspnoe
Seedetrakti häired	
Sage:	Kõhulahtisus
Teadmata:	Iiveldus, oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata:	Maksahäired*, ikterus, hepatiit, maksapuudulikkus**
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonid, lööve, kihelus, nõgestõbi
Harv:	Angioödeem, erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage:	Artralgia
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
Uuringud	
Sage:	Hüperkaleemia
Aeg-ajalt:	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
Harv:	Hemoglobiini sisalduse vähenemine, hematokriti vähenemine, kreatiniini sisalduse suurenemine veres
Teadmata:	Hüponatreemia

*Maksahäirete üksikud juhud kliiniliste sümptomite ja laboratoorse tõendusega rohkem väljendunud maksatalitluse düsfunktsiooni kohta.

**Sealhulgas teatatud turuletulekujärgselt üks ägeda maksapuudulikkuse juhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost aliskireeniga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Kontrolliga kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest, kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud artralgia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Neerufunktsiooni häired

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed leiud

Kontrolliga kliinilistes uuringutes tekkis aliskireeni manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud Rasilez'il kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhuga triglütseriidide, tühja kõhuga glükoosi- või kusihappe sisaldusele.

Hemoglobiin ja hematokrit

Täheldati hemoglobiinisalduse ja hematokriti väikest vähenemist (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheldatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB-id.

Seerumi kaaliumisisaldus

Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib veelgi suurenedagi teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAdes samaaegsel kasutamisel. Kui samaaegset manustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Lapsed

Aliskireeni hinnati mitmekeskeskuselises randomiseeritud topeltpimedas 8 nädalat kestnud uuringus 267 hüpertensiooniga 6 kuni 17 aasta vanusel lapsel, kes olid enamuses ülekaalulised/rasvunud, ning uuringule järgnes jätku-uuring 208 patsiendiga, kelle ravi kestis 52 nädalat. Täiendavas 52...104 nädalat kestnud 106 patsiendiga mittesekkuva jätku-vaatlusuuringu (uuringuravi manustamiseta) eesmärk oli hinnata aliskireeniga põhiuuringus varem ravitud ravieelse (esmise või teisese) hüpertensiooniga 6...17-aastaste laste pikaajalist ohutust kasvu ja arengu seisukohast.

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel oli üldiselt samasugune kui hüpertensiooniga täiskasvanutel. Kuni ühe aasta jooksul pärast aliskireenravi lõppu ei täheldatud 6- kuni 17-aastastel patsientidel üldisi kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid, lähtudes füüsilise arengu hindamisest esmise või teisese hüpertensiooniga patsientidel ja neurokognitiivse arengu hindamisest ainult teisese hüpertensiooniga patsientidel (19 patsienti: 9 varem ravitud aliskireeniga ja 10 varem ravitud enalapriiliga) (vt lõik 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Ravimi üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinsüsteemi toimivad ained; reniini inhibiitorid, ATC-kood: C09XA02

Toimemehhanism

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Farmakodünaamilised toimed

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen RAAS'i aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ja vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS'i inhibiitorid (AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva toime kliiniline tähtsus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Aliskireeni kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Aliskireeni monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotiasiid – HCTZ) võrreldes langetas Rasilez 300 mg süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimel 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas aliskireeni lisamisel hüdroklorotiasiidile (diureetikum), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator) ja atenoolilile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid

hästi talutavad. Hüdroklorotiasiidile lisamisel kutsus see esile aditiivse vererõhku langetava toime. Patsientidel, kellel ei olnud saavutatud piisavat ravivastust 5 mg kaltsiumikanali blokaatori amlodipiini kasutamisel, tagas 150 mg aliskireeni lisamine vererõhku langetava toime, mis saavutati sarnaselt amlodipiini annuse suurendamisega 10 mg-ni, kuid tursete esinemissagedus oli väiksem (aliskireen 150 mg/amlodipiin 5 mg 2,1% vs amlodipiin 10 mg 11,2%).

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilil põhinenud raviga 9 kuud kestnud samaväärsusuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil (≥ 65 aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiid (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas ravihaaras oli taluvus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal (≥ 65 -aastased) ja väga eakal (30% ≥ 75 -aastased) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurusel aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi. Kuni 12 kuud kestnud kliinilistest uuringutest kogutud efektiivsuse ja ohutuse koondandmete põhjal ei esinenud eakatel (≥ 65 aasta) 300 mg ja 150 mg aliskireeni vahel statistiliselt olulist erinevust vererõhu alandamisel.

Ülekaalulistel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel ei saavutatud piisavat ravivastust HCTZ 25 mg kasutamisel, tagas 300 mg aliskireeni lisamine täiendava vererõhu languse, mis oli võrreldav 300 mg irbesartaani või 10 mg amlodipiini lisamisel saavutatud toimega.

Kontrolliga kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said aliskireeni monoterapiat. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt ($< 1\%$) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamise kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavatel patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või GFR < 60 ml/min/1,73 m²) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmase tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt, kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Lõplikud uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,097 platseebo kasuks (95,4% usaldusintervall: 0,987; 1,218, kahepoolne $p=0,0787$). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni

puhul kõrvaltoimete esinemise tõusu (38,2% vs 30,3%). Eriti olid suurenenud neerufunktsiooni häirete (14,5% vs 12,4%), hüperkaleemia (39,1% vs 29,0%), hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete (19,9% vs 16,3%) ja insuldi (komisjoni poolt hinnatud tulemusnäitaja) (3,4% vs 2,7%) esinemine. Insulti esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

150 mg (taluvusel kuni 300 mg) aliskireeni lisamist konventsionaalsele ravile uuriti topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 1639 vähenenud väljutusmahuga patsiendil, kes olid viibinud haiglaravil ägeda südamepuudulikkusega (NYHA klass III...IV) ning olid hemodünaamiliselt stabiilsed. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarne surm või rehospitalseerimine südamepuudulikkusega 6 kuu jooksul; teiseid tulemusnäitajaid hinnati 12 kuu möödudes.

Uuring näitas, et aliskireeni lisamine ägeda südamepuudulikkuse standardravile ei oma lisakasu ning diabeediga patsientidel tõuseb kardiovaskulaarne risk. Uuringutulemused viitasid aliskireeni mitteolulisele toimele riskisuhte 0,92 (95% usaldusintervall: 0,76...1,12; $p=0,41$, aliskireen vs platseebo). Aliskireeni erinevat ravitoimet teatati 12 kuu üldise suremuse puhul sõltuvalt diabeedist olemasolust. Diabeediga patsientide alarühmas oli riskisuhe 1,64 platseebo kasuks (95% usaldusintervall: 1,15...2,33), sealjuures riskisuhe patsientide puhul, kellel diabeeti ei olnud, oli 0,69 aliskireeni kasuks (95% usaldusintervall: 0,50...0,94); koostoime p -väärtus = 0,0003. Aliskireeni rühmas täheldati võrreldes platseeboga suurenenud hüperkaleemia esinemist (20,9% vs 17,5%), neerukahjustust/neerupuudulikkust (16,6% vs 12,1%) ja hüpotensiooni (17,1% vs 12,6%) ning need näitajad olid suuremad diabeediga patsientide puhul.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse kasu suhtes topeltpimedas aktiivse võrdlusravimi kontrolliga randomiseeritud uuringus 7064 kroonilise südamepuudulikkuse ja vähenenud vasaku vatsakese väljutusmahuga patsiendil, kellest 62%-l oli varasemalt hüpertensioon. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarse surma ja südamepuudulikkusest tingitud esmase hospitaliseerimise ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireeni 300 mg sihtannust enalapriili 20 mg sihtannusega lisatuna standardravile, mis koosnes beetablokaatorist (ja 37%-l mineralokortikoidretseptori antagonistist) ja vajaduspõhisest diureetikumist. Uuring hindas ka aliskireeni ja enalapriili kombinatsiooni. Keskmine jälgimisperiood oli 3,5 aastat. Uuringu lõpptulemused ei tõestanud statistiliselt, et aliskireen oleks enalapriilist esmase tulemusnäitaja suhtes parem, samas polnud vaadeldud esinemismäärades aliskireeni ja enalapriili vahel sisuliselt mingit erinevust (riskisuhe 0,99 95% usaldusintervalliga 0,90...1,10). Aliskireeni lisamine enalapriilile ei toonud olulist kasu (esmane tulemusnäitaja: riskisuhe 0,93 95% usaldusintervalliga 0,85...1,03; $p=0,1724$, kombinatsioon vs enalapriil). Diabeedi- ja neerupuudulikkusega patsientide ravitulemused olid sarnased. Tuvastatud insuldi esinemissagedus polnud aliskireeni ja enalapriili rühmade (4,4% vs 4,0%; riskisuhe 1,12 95% usaldusintervalliga 0,848...1,485) ega kombinatsiooni ja enalapriili rühmade vahel (3,7% vs 4,0%; riskisuhe 0,93 95% usaldusintervalliga 0,697...1,251) oluliselt erinev. Kõrvaltoimete esinemissagedus kippus olema kõrgem patsientidel, kellel oli diabeet, või kelle GFR <60 ml/min/1,73 m² või ≥ 65 aasta vanustel patsientidel; sellegipoolest polnud aliskireeni ja enalapriiliga ravitud patsientide vahel erinevust.

Teatud kõrvaltoimete esinemissagedus oli aliskireeni ja enalapriili rühmade vahel sarnane, samas kui aliskireeni ja enalapriili kombinatsioonis esines rohkemal määral kõrvaltoimeid: hüperkaleemia (21,4%, 13,2% ja 15,9% vastavalt kombinatsioonis, aliskireeni ja enalapriiliga), neerukahjustus/neerupuudulikkus (23,2%, 17,4% ja 18,7%) ja hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimed (27,0%, 22,3% ja 22,4%).

Aliskireenil kombinatsioonis enalapriiliga leiti statistiliselt oluline suurenenud süngoobi esinemissagedus, võrreldes enalapriiliga üldpopulatsioonis (4,2% versus 2,8%, suhteline risk 1,51 95% usaldusintervalliga 1,11...2,05) ja üldiselt NYHA I/II alarühmades (4,8% versus 3,0%, suhteline risk 1,62 95% usaldusintervalliga 1,14...2,29).

Kodade virvendusarütmia esinemismäär oli 11,1%, 13,3% ja 11,0% vastavalt kombinatsioonis, aliskireeni ja enalapriili rühmades.

Statistiliselt oluliselt suuremat südamepuudulikkuse ja isheemilise rabanduse esinemissagedust leiti ka aliskireeni rühmas võrrelduna enalapriiliga hüpertensiooniga NYHA I/II patsientidel ja kaasuva kroonilise südamepuudulikkuse ja ventrikulaarse ekstrasüstoliga hüpertensiooniga NYHA III/IV patsientidel. Aliskireeni ja enalapriili kombinatsioonis esinesid statistiliselt olulised erinevused ebastabiilse angiini määras võrrelduna enalapriiliga.

Varasema hüpertensiooni ja I...II klassi kroonilise südamepuudulikkusega eakamate patsientide alarühmas ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi efektiivsuses või ohutuse tulemustes üldise uuringupopulatsiooniga võrreldes.

Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

Lapsed

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas 8 nädalat kestnud aliskireeni monoteeraapia uuringus (3 annustamisrühma vastavalt kaalukategooriale ≥ 20 kg kuni < 50 kg; ≥ 50 kg kuni < 80 kg; ≥ 80 kg kuni ≤ 150 kg): väike 6,25/12,5/25 mg [0,13...0,31 mg/kg]; keskmine 37,5/75/150 mg [0,75...1,88 mg/kg]; suur annus 150/300/600 mg [3,0...7,5 mg/kg], suur annuse erinevuse määr väikese, keskmise ja suure annusega rühmades [1:6:24]) 267 hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 17 aastat, kes olid enamuses ülekaalulised/rasvunud, vähendas aliskireen algses 4 nädalat kestnud annuse määramise etapis (1. faas) nii kabineti- kui ka ambulatoorset vererõhku annusest sõltuvalt. Kuigi sellele järgnenud 4 nädalat kestnud randomiseeritud ravimi ärajätmise etapis (2. faas) kattus aliskireeni toime kõikides annustamisrühmades (väike, $p=0,8894$; keskmine, $p=0,9511$; suur, $p=0,0563$), toimetega patsientidel, kes viidi üle platseeborühma. Keskmine erinevus aliskireeni ja platseeborühma vahel väikese ja keskmise annusega rühmades oli $< 0,2$ mmHg. Aliskireeni taluvus oli selles uuringus hea.

Uuringule järgnes 52-nädalane topeltpime randomiseeritud ohutuse, taluvuse ja efektiivsuse uuring, kus võrreldi aliskireeni ja enalapriili 208 hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 17 aastat (eelneva uuringu alguses). Algannus määrati kolmes rühmas vastavalt kehakaalule: ≥ 20 kuni < 50 kg, ≥ 50 kuni < 80 kg ja ≥ 80 kuni ≤ 150 kg. Aliskireeni algannus oli 37,5/75/150 mg vastavalt väikese, keskmise ja suure kehakaaluga rühmas. Enalapriili algannus oli 2,5/5/10 mg vastavalt väikese, keskmise ja suure kehakaaluga rühmas. Valikulist uuringuravimi ülestiitrimist suurima kehakaalule vastava annuseni tehti mõlemat lubatud annust kahekordistades kuni 600 mg-ni (suurim lubatud annus täiskasvanutel) aliskireeni korral ja 40 mg-ni enalapriili korral ≥ 80 kuni ≤ 150 kg vanuserühmas, kui see oli vajalik keskmise süstoolse vererõhu vähendamiseks (saavutamaks keskmist istudes mõõdetud süstoolse vererõhu väärtust, mis on vähem kui vastava vanuse, soo ja kasvu 90-protsentiil). Keskmine vanus uuringus oli 11,8 aastat, 48,6% patsientidest oli vanuserühmas 6...11 aastat ning 51,4% vanuserühmas 12...17 aastat. Keskmine kehakaal oli 68,0 kg ning 57,7%-l patsientidest oli kehamassiindeks suurem või võrdne vastava vanuse ja soo 95-protsentiiliga. Kogu andmehulga analüüsimisel oli jätku-uuringu lõpus keskmise istudes mõõdetud süstoolse vererõhu väärtus võrreldes algväärtusega sarnaselt muutunud aliskireeni ja enalapriili (-7,63 mmHg vs -7,94 mmHg) kasutamise korral. Siiski keskmise istudes mõõdetud süstoolse vererõhu vähimruutude keskmise muutumises ei tõestatud protokollijärgsel analüüsil aliskireeni mittehalvemust, vastav näitaja võrreldes algväärtusega oli -7,84 mmHg aliskireeni korral ning -9,04 mmHg enalapriili korral. Kui võtta arvesse, et uuringus võimaldati meditsiinilise näidustuse korral annust üles tiitrida, ei saa teha järeldusi sobiva annustamise kohta 6- kuni 17-aastastel lastel.

Pärast esimest 52-nädalast jätku-uuringut kaasati tingimustele vastavad esmase või teisese hüpertensiooniga 6...17-aastased nais- ja meessoost lapsed 52 kuni 104 nädalat kestvasse ravita, mittesekkuvasse jätku-vaatlusuuringusse, mille eesmärk oli hinnata pikaajalist kasvu ja arengut kehapiikkuse ja kaalu mõõtmise põhjal ja täiendavate neurokognitiivsete ja neerufunktsiooni hindamiste põhjal, mis olid järelekontrolli parameetrid, mida kasutati ainult teisese hüpertensiooniga patsientidel (19 patsienti: 9 varem ravitud aliskireeniga ja 10 varem ravitud enalapriiliga).

Ravirühmade vahel ei olnud ravieelselt tasemelt kuni pikaajalise järelkontrolli 18. visiidini (104. nädal) (esmane analüüs) olulisi erinevusi kaalu, pikkuse või KMI keskmistes muutustes statistiliselt olulisi erinevusi.

Pärast 104. nädalat (pikaajalise järelkontrolli 19. visiidil [156. nädal]) kaalu ja KMI vähimruutude keskmised vähenesid ravieelsega võrreldes mõlemas ravirühmas ning aliskireeni rühmas oli vähenemine võrreldes enalapriili ravirühmaga veidi suurem.

Pikkuse vähimruutude keskmine ravieelsega võrreldes suurenes pärast 104. nädalat (pikaajalise järelkontrolli 19. visiidil [156. nädal], teise hüpertensiooniga patsientidel) rohkem võrreldes suurenemisega, mida täheldati pärast 52. nädalat (pikaajalise järelkontrolli 18. visiidil [104. nädal], esmase hüpertensiooniga patsientidel), mis on neil kasvavatel lastel eeldustekohane.

Neurokognitiivsete hindamiste tulemused näitasid enamiku testiskooride puhul teatavat paranemist, kuid ravirühmade vahel olulisi erinevusi ei olnud.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada aliskireeniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Kõrge rasvasisaldusega toit vähendab C_{max} kuni 85% ja AUC kuni 70%. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel C_{max} 76% ja $AUC_{0-\tau}$ 67% võrra. Aliskireeni efektiivsus on siiski jäänud sarnaseks nii kerge einega koos võtmisel kui ka paastumisel. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

Transporterid

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on oluline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumises soolest ja eritumises sappi.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseeritakse. Metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4.

Eritumine

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenoosset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Aliskireeni plasmakontsentratsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja C_{max} vastavalt ~2,3- ja 2,6-kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mittelineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

Patsientide erirühmad

Aliskireen on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel, mille toime ei sõltu soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Neerukahjustus

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C_{max} olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja ravi algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Ravimit ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Rasilez'i samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vt lõik 4.3).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C_{max} vähem kui 1,2-kordne muutus; AUC kuni 1,6-kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada, kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

Eakad patsiendid vanuses üle 65 aasta

Eakatel inimestel (> 65 -aastased) on AUC 50% kõrgem kui noortel. Sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aliskireeni farmakokineetikat.

Lapsed

Aliskireeni farmakokineetika uuringus, mis viidi läbi 39-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 17 aastat, kes said aliskireeni graanulitena annuses 2 mg/kg või 6 mg/kg ööpäevas (3,125 mg tablett), olid farmaokineetika näitajad sarnased täiskasvanute omadega. Selle uuringu tulemuste põhjal ei mõjuta vanus, kehakaal või sugu oluliselt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.2).

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas 8 nädalat kestnud laste uuringus, kuhu oli kaasatud 267 hüpertensiooniga 6 kuni 17 aasta vanust last, kes olid enamuses ülekaalulised/rasvunud, olid 28. päeval aliskireeni minimaalsed kontsentratsioonid tühja kõhuga manustamisel samaväärsed täiskasvanutega, kes kasutasid aliskireeni sarnaseid annuseid (vt lõik 5.1).

In vitro inimese koe MDR1 uuring viitab vanusest ja koest sõltuvale MDR1 (P-gp) transporteri küpsuse saavutamise muustrile. Täheldati suurt indiviididevahelist mRNA ekspressioonitaseme varieeruvust (kuni 600-kordne). Maksa MDR1 mRNA ekspressioon oli statistiliselt oluliselt madalam loodete, vastsündinute ja kuni 23 kuu vanuste imikute proovides.

Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transportersüsteem küpsuse saavutanud. Väljaarenemata MDR1 (P-gp) transportersüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt eespool lõik „Transporterid“ ja lõigud 4.2, 4.4 ja 5.3).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Aliskireeni farmakoloogilise ohutuse uuringutes ei ilmnenud ebasoodsaid toimeid kesknärvisüsteemile, respiratoorsele või kardiovaskulaarsele funktsioonile. Korduvtoksilisuse loomkatsetest saadud andmed olid kooskõlas teadaoleva paikse ärritava toimega või aliskireeni oodatavate farmakoloogiliste toimetega.

Aliskireeni kartsinogeenset potentsiaali ei leitud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsõole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised.

Aliskireenil on teadaolev paiksel (seedetrakt) ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskestast kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate plasmakontsentratsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Noorloomade uuringud

8-päevastel rottidel läbi viidud toksilisuse uuringus manustati aliskireeni 100 mg/kg/ööpäevas ja 300 mg/kg/ööpäevas (2,3 ja 6,8 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest) ning leiti seos suurema suremuse ja tõsiste haigustega. Teises noorte loomade toksilisuse uuringus manustati 14-päevastele rottidele aliskireeni annuses 300 mg/kg/ööpäevas (8,5 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest) ning leiti seos hilise suremusega. Aliskireeni plasmakontsentratsioon oli 8 päeva vanustel rottidel >400 korda suurem võrreldes täiskasvanud rottidega. Toimemehhanismi uuringu andmete kohaselt oli noortel rottidel ka MDR1 (P-gp) geeni ekspresseerumine oluliselt madalam võrreldes täiskasvanud rottidega. Aliskireeni suurenenud plasmakontsentratsioon noortel rottidel on tõenäoliselt seotud puudulikult välja arenenud P-gp'ga seedetraktis. Seetõttu võib arvata, et väljaarenenemata MDR1 transpordisüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Krospovidoon, tüüp A
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon, K-30
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Hüpromelloos asenduse tüüp 2910 (3 mPa·s)
Makrogool 4000
Talk
Must raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)
Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C . Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) – Alu blistrid:

Üksikpakendis 14, 28, 30, 50, 56, 90 või 98 tabletti.

Üksikpakendis 56x1 tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Mitmikpakendis 280 (20x14) tabletti.

Mitmikpakendis 98 (2x49x1) tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) – Alu blistrid:

Üksikpakendis 14, 28, 30, 50, 56, 90 või 98 tabletti.

Üksikpakendis 56x1 tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Mitmikpakendis 280 (20x14) tabletti.

Mitmikpakendis 98 (2x49x1) tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/07/405/031-040

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI PAPPKARP, MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C .
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Aliskirenum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Noden Pharma DAC

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev

Teisipäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent. Mitte müüa eraldi.
49 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C .
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/405/029	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Rasilez 150 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VÄLISKARP (KOOS *BLUE BOX*'IGA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 280 (20 pakendit, milles on 14) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 98 (2 pakendit, milles on 49 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C .
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/405/029	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI PAPPKARP, MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C .

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Aliskirenum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Noden Pharma DAC

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev

Teisipäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent. Mitte müüa eraldi.
49 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C .
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/405/039	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Rasilez 300 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDITE VÄLISKARP (KOOS *BLUE BOX*'IGA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 280 (20 pakendit, milles on 14) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 98 (2 pakendit, milles on 49 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C .
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/405/039	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Aliskireen (Aliskirenum)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rasilez ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rasilez'i võtmist
3. Kuidas Rasilez'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rasilez'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rasilez ja milleks seda kasutatakse

See ravim sisaldab toimeainet, mida nimetatakse aliskireeniks. Aliskireen kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Reniini inhibiitorid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda, mille tulemusena alaneb vererõhk.

See ravim aitab langetada kõrge vererõhku täiskasvanud patsientidel. Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

2. Mida on vaja teada enne Rasilez'i võtmist

Ärge võtke Rasilez'i

- kui te olete aliskireeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.
- kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
 - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal.
 - pärilik angioödeem.
 - teadmata põhjusega angioödeem.
- raseduse viimase 6 kuu jooksul või kui te toidate last rinnaga, vt lõik „Rasedus ja imetamine“.
- kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit), itrakonasooli (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks) või kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
- kui teil on suhkurtõbi või neerutalitluse häire ning te saate raviks vererõhu ravimit, mis kuulub ühte kahest alljärgnevast ravimrühmast:
 - angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor, näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil või
 - angiotensiin II retseptori antagonist, näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan.

- kui patsient on alla 2-aastane.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rasilez'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate diureetikumi (teatud tüüpi ravim, mida nimetatakse ka „vett väljaviivateks” tablettideks ja mis suurendab uriinieritust).
- kui te võtate vererõhu ravimit, mis kuulub ühte kahest alljärgnevast ravimrühmast:
 - angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor, näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil või
 - angiotensiin II retseptori antagonist, näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan.
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas see ravim on teile sobiv ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teil on varem juba esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage selle ravimi võtmine ja pöörduge oma arsti poole.
- kui teil on neeruarteri stenoos (veresoonte ahenemine ühes või mõlemas neerus).
- kui teil on tõsine kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaigus, mille korral süda ei jõua kehasse piisavalt verd pumbata).

Kui teil on raskekujuline ja püsiv kõhulahtisus, tuleb teil lõpetada Rasilez'i võtmine.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka lõiku „Ärge võtke Rasilez'i”.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada imikutel alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni. Seda ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat ning ei soovitata kasutada lastel ja 6- kuni 18-aastastel lastel ja noorukitel. Põhjuseks on, et selle ravimi ohutus ja kasulikkus sellel rühmal ei ole teada.

Eakad

Aliskireeni tavaline soovitatav algannus 65-aastastel või vanematel eakatel patsientidel on 150 mg. Enamikel üle 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole 300 mg Rasilez'i annusega nähtud paremat toimet vererõhu vähendamisel kui 150 mg annusega.

Muud ravimid ja Rasilez

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimite, võib teie arstil olla vajadus muuta annust ja/või rakendada muid ettevaatusabinõusid:

- ravimid, mis suurendavad kaaliumi sisaldust teie veres. Nende hulka kuuluvad kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid.
- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumide ehk "vett väljaviivate" ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks.
- angiotensiin II retseptori antagonist või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (vt lõike „Ärge võtke Rasilez'i“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).
- ketokonasool (seenhaiguste ravim).
- verapamiil on ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu langetamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või stenokardia raviks.
- teatud tüüpi valuvaigistid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

Rasilez koos toidu ja joogiga

Seda ravimit tuleb võtta koos kerge einega või ilma, üks kord ööpäevas ning soovitatavalt iga päev samal ajal. Peate vältima selle ravimi võtmist koos puuviljamahla ja/või taimeekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimeteed), sest see võib põhjustada ravimi efektiivsuse vähenemist.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase või imetate (vt lõik „Ärge võtke Rasilez’i“). Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, lõpetage otsekohe selle võtmine ja rääkige oma arstiga. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Tavaliselt soovitab arst teil lõpetada selle ravimi kasutamine enne rasestumist ja soovitab teil kasutada selle ravimi asemel mõnda muud ravimit. Seda ravimit ei soovitata kasutada varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

Imetamine

Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole see ravim soovitatav ning kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib teil tekitada pearinglust, mis võib mõjutada keskendumisvõimet. Enne autojuhtimist, masinatega töötamist või muude keskendumist nõudvate tegevuste sooritamist veenduge, et te teate, kuidas see ravim teile mõjub.

3. Kuidas Rasilez’i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Tavaline algannus on üks 150 mg tablett üks kord ööpäevas. Vererõhku langetav toime tekib kahe nädala jooksul alates ravi alustamisest.

Eakad

Aliskireeni tavaline soovitatav algannus eakatele patsientidele on 150 mg. Enamikul 65-aastastel või vanematel patsientidel ei anna aliskireeni 300 mg annus vererõhu alandamisel täiendavat kasu võrreldes 150 mg annusega.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst määrata teile suurema annuse – ühe 300 mg tableti üks kord ööpäevas. Arst võib määrata seda ravimit koos teiste kõrgvererõhu ravimitega.

Manustamisviis

Neelake terve tablett koos väheses veega. Te peate seda ravimit võtma üks kord ööpäevas alati koos toiduga või alati ilma, soovitatavalt iga päev samal ajal. Peate sisse seadma sobiva rutiini, et ravimi võtmine toimuks iga päev ühtemoodi ning ka ajaline seos söömisega oleks sama. Peate vältima selle ravimi võtmist koos puuviljamahla ja/või taimetee ekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimetee). Ravi jooksul võib arst muuta teie annust vastavalt vererõhu muutustele.

Kui te võtate Rasilez’i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju selle ravimi tablette, pidage otsekohe nõu arstiga. Te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Rasilez'i võtta

Kui te unustate selle ravimi annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised (sagedus teadmata):

Mõnedel patsientidel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid. **Kui tekib mõni järgnevatest, rääkige kohe oma arstiga:**

- Tõsised allergilised reaktsioonid koos selliste sümptomitega nagu lööve, sügelemine, näo, huulte või keele turse, hingamisraskus, pearinglus.

Võimalikud kõrvaltoimed:

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st): Kõhulahtisus, liigesevalu (artralgia), kõrge kaaliumisisaldus veres, pearinglus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st): Nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angiödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid), neeruhaired sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus), turses käed, pahkluu või jalad (perifeerne ödeem), tõsised nahareaktsioonid (toksiiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik), madal vererõhk, südamepekslemine, köha, sügelemine, sügelev lööve (nõgestõbi), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st): kreatiniini sisalduse suurenemine veres, hemoglobiini sisalduse vähenemine veres (aneemia), vere punaliblede arvu vähenemine, nahapunetus (erüteem).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal): pöörlemistunne, väike naatriumisisaldus veres, õhupuudus, iiveldus, oksendamine, maksatalitluse häire nähud (iiveldus, söögiisu puudumine, tume uriin või naha ja silmade kollaseks muutumine).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile. Te peate võibolla Rasilez'i võtmise lõpetama.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rasilez'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C .

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rasilez sisaldab

- Toimeaine on aliskireen (hemifumaraadina).

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina). ja Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 300 mg aliskireeni. Teised koostisosad on krospovidoon tüüp A, hüpromelloos asenduse tüüp 2910 (3 mPa·s), magneesiumstearaat, makrogool 4000, mikrokristalliline tselluloos, povidoon K-30, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, titaandioksiid (E 171), must raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172).

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina). Teised koostisosad on krospovidoon tüüp A, hüpromelloos asenduse tüüp 2910 (3 mPa·s), magneesiumstearaat, makrogool 4000, mikrokristalliline tselluloos, povidoon K-30, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, titaandioksiid (E 171), must raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172).

Kuidas Rasilez välja näeb ja pakendi sisu

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad, kaksikkumerad ümmargused tabletid, mille ühel poolel on märg „IL” ja teisel „NVR”.

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on märg „IU” ja teisel „NVR”.

Rasilez 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval järgmistes pakendites:

- Üksikpakendis 14, 28, 30, 50, 56, 90 või 98 tabletti.
- Üksikpakendis 56x1 tabletti perforatsioonide üheannuselistes blistrites.
- Mitmikpakendis 280 (20x14) tabletti.
- Mitmikpakendis 98 (2x49x1) tabletti perforatsioonide üheannuselistes blistrites.

Rasilez 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval järgmistes pakendites:

- Üksikpakendis 14, 28, 30, 50, 56, 90 või 98 tabletti.
- Üksikpakendis 56x1 tabletti perforatsioonide üheannuselistes blistrites.
- Mitmikpakendis 280 (20x14) tabletti.
- Mitmikpakendis 98 (2x49x1) tabletti perforatsioonide üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud 02/2023

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.