

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete
Rasilez 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata).

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete

Svijetloružičasta, bikonveksna, okrugla tableta, s utisnutom oznakom „IL“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete

Svijetlocrvena, bikonveksna, ovalna tableta, s utisnutom oznakom „IU“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Rasileza iznosi 150 mg jednom dnevno. U bolesnika u kojih krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran, doza se može povećati na 300 mg jedanput dnevno.

Antihipertenzivni učinak je značajno prisutan unutar dva tjedna (85-90%) nakon početka terapije sa 150 mg jedanput dnevno.

Rasilez se može primjenjivati sam ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima izuzimajući primjenu u kombinaciji s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) ili blokatorima angiotenzina II receptora (ARB) u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba početne doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Aliskiren se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna prilagodba početne doze (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici u dobi od 65 godina i više

Preporučena početna doza aliskirena u ovoj skupini bolesnika je 150 mg. S povećanjem doze na 300 mg u većine starijih bolesnika nije opaženo klinički značajno dodatno sniženje krvnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

Rasilez je kontraindiciran u djece od rođenja do nenavršene 2 godine.

Rasilez se ne smije koristiti u djece u dobi od 2 do nenavršenih 6 godina zbog razloga sigurnosti uzrokovanih potencijalnom prekomjernom izloženošću aliskirenu (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 5.2, i 5.3).

Sigurnost i djelotvornost Rasileza u djece u dobi od 6 do 17 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1, i 5.2. Ne preporučuje se koristiti lijek Rasilez u ovoj populaciji.

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Tablete trebaju biti progutane cijele uz malo vode. Rasilez treba uzimati jednom na dan, uvijek sa ili uvijek bez hrane, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Bolesnici trebaju uspostaviti pogodan dnevni raspored uzimanja lijeka i održavati postojanu vremensku povezanost s unosom hrane. Treba izbjegavati istodobno uzimanje voćnog soka i/ili napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Anamneza angioedema s aliskirenom.
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).
- Kontraindicirana je istodobna primjena aliskirena s ciklosporinom i itrakonazolom, dva visoko potentna inhibitora P-glikoproteina (P-gp), i drugim potentnim P-gp inhibitorima (npr. kinidin) (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena Rasileza s inhibitorom angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI) ili blokatorom receptora angiotenzin II (ARB) kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrežne funkcije ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Djeca od rođenja do nenavršene 2 godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

U slučaju teškog i ustrajnog proljeva potrebno je prekinuti terapiju Rasilezom (vidjeti dio 4.8).

Aliskiren treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s ozbiljnim kongestivnim zatajenjem srca (New York Heart Association (NYHA) funkcionalni stupanj III-IV) (vidjeti dio 5.1).

Aliskiren treba oprezno primjenjivati u bolesnika sa zatajenjem srca koji se liječe furosemidom ili

torasemidom (vidjeti dio 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Hipotenzija, sinkopa, moždani udar, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) zabilježeni su u osjetljivih pojedinaca, osobito ako su se kombinirali lijekovi koji utječu na taj sustav (vidjeti dio 5.1). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranjem aliskirena s ACEI-om ili ARB-om. Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

Rizik od simptomatske hipotenzije

Simptomatska hipotenzija se može pojaviti nakon početka liječenja aliskirenom u sljedećim slučajevima:

- u bolesnika sa izrazito smanjenim volumenom tekućine ili bolesnika sa sniženom razinom natrija (npr. u onih koji primaju visoke doze diuretika) ili
 - istodobna primjena aliskirena s drugim lijekovima koji djeluju na RAAS.
- Volumen tekućine ili razina natrija se treba ispraviti prije primjene Rasileza, ili liječenje treba započeti uz pomni nadzor liječnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

U kliničkim ispitivanjima aliskiren nije ispitivan u hipertenzivnih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (kreatinin u serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ili $1,70 \text{ mg/dl}$ u žena, te $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ili $2,00 \text{ mg/dl}$ u muškaraca i/ili procijenjena brzina glomerularne filtracije (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dijalizom, nefrotskim sindromom ili renovaskularnom hipertenzijom u anamnezi. Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Kao i s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin sustav, nužan je oprez kada se aliskiren daje u stanjima s predispozicijom za disfunkciju bubrega kao što su hipovolemija (npr. zbog gubitka krvi, teškog ili produljenog proljeva, produljenog povraćanja, itd), bolest srca, bolest jetre, šećerna bolest ili bolest bubrega. Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika koji su primali aliskiren prijavljeno je akutno zatajenje bubrega, reverzibilno nakon prekida liječenja. U slučaju pojave bilo kojih znakova zatajenja bubrega primjenu aliskirena treba odmah prekinuti.

Nakon stavljanja aliskirena u promet opažena su povišenja kalija u serumu, što može biti pogoršano istodobnom primjenom drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili nesteroidnih prouupalnih lijekova (NSAIL-ova). U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužnom, savjetuje se periodičko određivanje funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu.

Stenoza bubrežne arterije

Nisu dostupni kontrolirani klinički podaci o primjeni aliskirena u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije, ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega. Međutim, postoji povećan rizik od insuficijencije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, kada se bolesnici sa stenozom bubrežne arterije liječe aliskirenom. Stoga je nužan oprez u tih bolesnika. U slučaju zatajenja bubrega liječenje se mora prekinuti.

Anafilaktičke reakcije i angioedem

Nakon stavljanja lijeka u promet opažene su anafilaktičke reakcije tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dio 4.8). Angioedem ili simptomi koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) prijavljeni su u bolesnika liječenih aliskirenom.

Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem,

čija je pojava u nekim slučajevima nastupila nakon primjene drugih lijekova koji mogu uzrokovati angioedem, uključujući blokatore RAAS-a (inhibitori angiotenzin – konvertirajućeg enzima ili blokatori receptora angiotenzina) (vidjeti dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni angioedem ili angioedemu slične reakcije kada se aliskiren primjenjivao istodobno sa ACEI-ima i/ili ARB-ima (vidjeti dio 4.8).

U opservacijskom ispitivanju nakon davanja odobrenja, istodobna primjena aliskirena s ACEI-ima ili ARB-ima bila je povezana s povećanim rizikom od angioedema. Nije utvrđen mehanizam ovog učinka. Općenito, ne preporučuje se dvostruka blokada RAAS-a kombiniranjem aliskirena s ACEI-om ili ARB-om (vidjeti dio “Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)” iznad u tekstu i također dijelove 4.5 i 4.8).

Potreban je poseban oprez u bolesnika sa sklonošću preosjetljivosti.

Bolesnici s angioedemom u anamnezi mogli bi imati povećani rizik pojave angioedema tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Stoga je nužan oprez pri propisivanju aliskirena bolesnicima s angioedemom u anamnezi i te bolesnike je potrebno vrlo pažljivo pratiti tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8), a osobito na početku liječenja.

Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili angioedem, primjenu treba odmah prekinuti i omogućiti odgovarajuću terapiju i praćenje dok ne dođe do potpunog i trajnog nestanka znakova i simptoma. Bolesnici trebaju biti obaviješteni da prijave liječniku bilo koje znakove koji upućuju na alergijske reakcije, osobito teškoće pri disanju ili gutanju, oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica ili jezika. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan mora se primijeniti adrenalin. Osim toga, potrebno je omogućiti mjere neophodne za održavanje dišnih puteva bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Aliskiren je supstrat *P-glikoproteina* (P-gp) pa u djece s nezrelim sustavom prijenosa lijekova P-gp-om postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu. Dob u kojoj sustav prijenosa sazrijeva ne može se utvrditi (vidjeti dijelove 5.2 i 5.3). Stoga je Rasilez kontraindiciran u djece od rođenja do nenavršene 2 godine i ne bi se smio koristiti u djece u dobi od 2 do nenavršenih 6 godina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Sigurnost i djelotvornost aliskirena u djece u dobi od 6 do 17 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindikacije (vidjeti dio 4.3)

Potentni inhibitori P-gp-a

Ispitivanje interakcije lijekova uz primjenu jednokratne doze lijeka u zdravih ispitanika pokazalo je da ciklosporin (200 i 600 mg) povećava C_{max} aliskirena u dozi od 75 mg otprilike 2,5 puta, a AUC otprilike 5 puta. Povećanje bi moglo biti više pri višim dozama aliskirena. U zdravih ispitanika itrakonazol (100 mg) povećava AUC aliskirena (150 mg) za 6,5 puta, a C_{max} za 5,8 puta. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena aliskirena i potentnih inhibitora P-gp (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se

Voćni sok i napitci koji sadrže biljne ekstrakte

Uzimanje voćnog soka s aliskirenom rezultiralo je smanjenjem AUC-a i C_{max} -a aliskirena. Istodobna primjena soka od grejpa s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 61%, dok je istodobna primjena s aliskirenom 300 mg rezultirala smanjenjem AUC-a aliskirena za 38%. Istodobna primjena soka od naranče ili jabuke s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 62% odnosno smanjenjem AUC-a aliskirena za 63%. To je smanjenje vjerojatno zbog inhibicijskog djelovanja sastojaka voćnog soka na pohranu aliskirena posredovanu polipeptidnim prijenosnicima organskih aniona u gastrointestinalnom traktu. Stoga se zbog rizika od terapijskog

neuspjeha voćni sok ne bi smio uzimati zajedno s aliskirenom. Učinak napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) na apsorpciju aliskirena nije bio ispitivan. Međutim, spojevi koji mogu inhibirati pohranu aliskirena posredovanu polipeptidnim prijenosnicima organskih aniona vrlo su rasprostranjeni u voću, povrću, i mnogim drugim biljnim proizvodima. Stoga se napitci koji sadrže biljne ekstrakte, uključujući biljne čajeve, ne smiju uzimati zajedno s aliskirenom (vidjeti dio 4.2).

Dvostruka blokada RAAS-a aliskirenom, ARB-ima ili ACEI-ima

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACEI-a, ARB-a ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, moždani udar, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Istodobna primjena zahtijeva oprez

P-gp interakcije

U pretkliničkim ispitivanjima je otkriveno da MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) predstavlja glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju aliskirena i izlučivanje aliskirena putem žuči (vidjeti dio 5.2). Rifampicin, induktor P-gp-a, u kliničkom je ispitivanju smanjio bioraspoloživost aliskirena za približno 50%. Ostali induktori P-gp-a (Gospina trava) mogu smanjiti bioraspoloživost aliskirena. Iako to nije ispitano kod aliskirena, poznato je da P-gp također kontrolira pohranu različitih supstrata u tkiva i da P-gp inhibitori mogu povećati razine u tkivima više od razina u plazmi. Zbog toga P-gp inhibitori mogu povećati razine u tkivima više nego razine u plazmi. Mogućnost interakcija među lijekovima na mjestu P-gp-a će vjerojatno ovisiti o stupnju inhibicije ovog prijenosnika.

Umjereni P-gp inhibitori

Istodobna primjena ketokonazola (200 mg) ili verapamila (240 mg) s aliskirenom (300 mg) rezultirala je 76%-im odnosno 97%-im povećanjem AUC-a aliskirena. Očekuje se da bi promjena u razinama aliskirena u plazmi u prisutnosti ketokonazola ili verapamila bila unutar raspona koji bi se postigao kada bi se doza aliskirena udvostručila; u kontroliranim kliničkim ispitivanjima je otkriveno da se doze aliskirena do 600 mg, ili dvostruko više od najviše preporučene terapijske doze, dobro podnose. Pretklinička ispitivanja pokazuju da istodobna primjena aliskirena i ketokonazola pojačava gastrointestinalnu apsorpciju aliskirena i smanjuje njegovo izlučivanje putem žuči. Stoga je nužan oprez kada se aliskiren primjenjuje s ketokonazolom, verapamilom ili drugim umjerenim P-gp inhibitorima (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron).

Lijekovi koji utječu na razine kalija u serumu

Istodobna primjena drugih lijekova koji utječu na RAAS, NSAIL-ova ili lijekova koji povišuju razine kalija u serumu (npr. diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, nadomjesne soli koje sadrže kalij, heparin) mogu dovesti do povišenja kalija u serumu. Ako se istodobna primjena s lijekom koji utječe na razinu kalija u serumu smatra nužnom, savjetuje se redovno praćenje razina kalija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

NSAIL-ovi mogu smanjiti antihipertenzivni učinak aliskirena. U nekih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega (dehidrirani ili stariji bolesnici) aliskiren dan istodobno s NSAIL-ovima može rezultirati dodatnim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga kombinacija aliskirena s NSAIL-ovima zahtijeva oprez, posebno u starijih bolesnika.

Furosemid i torasemid

Istodobna peroralna primjena aliskirena i furosemida nije imala učinak na farmakokinetiku aliskirena, ali je smanjila izloženost furosemidu za 20-30% (učinak aliskirena na furosemid primijenjen intramuskularno ili intravenski nije bio ispitivan). Nakon višekratnih doza furosemida (60 mg/dan) primijenjenih istodobno s aliskirenom (300 mg/dan) bolesnicima sa zatajanjem srca izlučivanje natrija mokraćom i volumen mokraće bili su smanjeni tijekom prva 4 sata za 31% odnosno za 24%, u usporedbi s bolesnicima koji su primali furosemid zasebno. Srednja vrijednost tjelesne težine bolesnika istodobno liječenih furosemidom i aliskirenom 300 mg (84,6 kg) bila je viša od težine bolesnika liječenih samo furosemidom (83,4 kg). Manje promjene u farmakokinetici i djelotvornosti

furosemida bile su opažene uz aliskiren 150 mg/dan.

Dostupni klinički podaci nisu upućivali na to da su korištene više doze torasemida nakon istodobne primjene s aliskirenom. Poznato je da izlučivanjem torasemida putem bubrega posreduju prijenosnici organskih aniona (OAT). Aliskiren se minimalno izlučuje putem bubrega, a samo 0,6% doze aliskirena javlja se u mokraći nakon oralne primjene (vidjeti dio 5.2). Međutim, budući da se pokazalo da je aliskiren supstrat za polipeptidni prijenosnik organskih aniona 1A2 (OATP1A2) (vidjeti dio „Inhibitori polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (OATP)“ u nastavku), postoji mogućnost da će aliskiren smanjiti izloženost torasemidu u plazmi ometanjem procesa apsorpcije.

U bolesnika liječenih s oboje, aliskirenom i peroralnim furosemidom ili torasemidom preporučuje se pratiti učinke furosemida ili torasemida kada se započinje i prilagođava terapija furosemidom, torasemidom ili aliskirenom kako bi se izbjegle promjene u volumenu izvanstanične tekućine i moguća preopterećenja volumena (vidjeti dio 4.4).

Varfarin

Nisu ispitivani učinci aliskirena na farmakokinetiku varfarina.

Interakcije s hranom

Iako se pokazalo da obroci (s niskim ili visokim sadržajem masti) značajno smanjuju apsorpciju aliskirena, djelotvornost aliskirena se pokazala sličnom kad se uzima s laganim obrokom ili bez obroka (vidjeti dio 4.2). Dostupni klinički podaci ne upućuju na dodatni učinak različite vrste hrane i/ili pića, međutim potencijal smanjenja bioraspoloživosti aliskirena zbog takvog dodatnog učinka nije bio ispitivan te se stoga ne može isključiti.

Farmakokinetička interakcija s drugim lijekovima

Lijekovi koji su istraživani u ispitivanjima kliničke farmakokinetike uključuju acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat i hidroklorotiazid. Nisu otkrivene interakcije.

Istodobna primjena aliskirena bilo s metforminom ($\downarrow$ 28%), amlodipinom ($\uparrow$ 29%) ili cimetidinom ($\uparrow$ 19%) rezultirala je promjenom $C_{\max}$ ili AUC-u Rasileza između 20% i 30%. Kada je primijenjen s atorvastatinom, u dinamičke ravnoteže Rasileza AUC i $C_{\max}$ povišili su se za 50%. Istodobna primjena Rasileza nije imala značajan utjecaj na farmakokinetiku atorvastatina, metformina ili amlodipina. Kao rezultat toga, nije potrebna prilagodba doze Rasileza ili ovih istodobno primijenjenih lijekova.

Rasilez može blago smanjiti bioraspoloživost digoksina i verapamila.

CYP450 interakcije

Aliskiren ne inhibira CYP450 izoenzime (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zbog toga se ne očekuje da aliskiren utječe na sistemsku izloženost lijekovima koji te enzime inhibiraju, induciraju ili se metaboliziraju tim enzimima. Aliskiren se minimalno metabolizira putem enzima citokroma P450. Zbog toga se ne očekuju interakcije zbog inhibicije ili indukcije CYP450 izoenzima. Međutim, CYP3A4 inhibitori također često utječu na P-gp. Stoga se može očekivati povećana izloženost aliskirenu tijekom istodobne primjene s CYP3A4 inhibitorima koji također inhibiraju P-gp (vidjeti ostale reference za P-gp u dijelu 4.5).

P-gp supstrati ili slabi inhibitori

Nisu opažene značajne interakcije s atenololom, digoksinom, amlodipinom ili cimetidinom. Kada je primijenjen s atorvastatinom (80 mg), AUC i $C_{\max}$ aliskirena (300 mg) u stanju dinamičke ravnoteže se povećao za 50%. U eksperimentalnih se životinja pokazalo da je P-gp glavna odrednica bioraspoloživosti Rasileza. Induktori P-gp-a (Gospina trava, rifampicin) stoga bi mogli smanjiti bioraspoloživost Rasileza.

Inhibitori polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (OATP)

Pretklinička ispitivanja pokazuju da bi aliskiren mogao biti supstrat polipeptidnih prijenosnika organskih aniona. Stoga postoji potencijal za interakcije između inhibitora OATP-a i aliskirena kada

se primjenjuju istodobno (vidjeti dio „*Voćni sok i napitci koji sadrže biljne ekstrakte*“ iznad).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aliskirena u trudnica. Aliskiren nije bio teratogen u štakora ili kunića (vidjeti dio 5.3). Drugi lijekovi koji djeluju direktno na RAAS povezani su s ozbiljnim malformacijama fetusa i neonatalnom smrću. Kao i u slučaju bilo kojeg lijeka koji djeluje direktno na RAAS, aliskiren se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće ili u žena koje planiraju zatrudnjeti te je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3). Zdravstveni djelatnici koji propisuju lijekove koji djeluju na RAAS trebaju ženama u reproduktivnoj dobi objasniti mogući rizik tih lijekova tijekom trudnoće. Stoga, ako se tijekom terapije utvrdi trudnoća, primjena se mora prekinuti.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se aliskiren/metaboliti u majčino mlijeko. Aliskiren se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Aliskiren se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rasilez malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, mora se imati na umu da se tijekom uzimanja Rasileza povremeno mogu javiti omaglica ili omamljenost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ozbiljne nuspojave uključuju anafilaktičku reakciju i angioedem, koji su prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet, a pojavljuju se rijetko (manje od 1 slučaja na 1000 bolesnika). Najčešća nuspojava je proljev.

Tablični popis nuspojava:

Sigurnost aliskirena ispitivana je u više od 7800 bolesnika uključujući više od 2300 bolesnika liječenih duže od 6 mjeseci te više od 1200 bolesnika liječenih duže od 1 godine. Nuspojave lijeka su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće navedene prve, na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1

Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko:	Anafilaktičke reakcije, reakcije preosjetljivosti
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Omaglica
Poremećaji uha i labirinta	
Nepoznato:	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	
Manje često:	Palpitacije, periferni edem
Krvožilni poremećaji	
Manje često:	Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	Kašalj
Nepoznato:	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	Proljev
Nepoznato:	Mučnina, povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato:	Poremećaji jetre*, žutica, hepatitis, zatajenje jetre**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često:	Teške kožne nuspojave (SCAR) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakcije oralne sluznice, osip, pruritus, urtikarija
Rijetko:	Angioedem, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	Artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	Akutno zatajenje bubrega, oštećenje bubrežne funkcije
Pretrage	
Često:	Hiperkalijemija
Manje često:	Povišeni jetreni enzimi
Rijetko:	Sniženi hemoglobin, sniženi hematokrit, povišeni kreatinin u krvi
Nepoznato:	Hiponatrijemija

*Izolirani slučajevi poremećaja jetre s kliničkim simptomima i laboratorijski dokaz izraženije jetrene disfunkcije.

**Uključujući jedan slučaj 'fulminantnog zatajenja jetre' prijavljen nakon stavljanja lijeka u promet, za kojeg se uzročna veza s aliskirenom ne može isključiti.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima angioedem i reakcije preosjetljivost javljali su se rijetko tijekom liječenja aliskirenom uz stope koje se mogu usporediti s liječenjem placebom ili komparatora.

Slučajevi angioedema ili simptoma koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) su također prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet. Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem, čija je pojava u nekim slučajevima bila povezana s primjenom drugih lijekova za koje je poznato da uzrokuju angioedem, uključujući blokatore RAAS-a (ACEI-eve ili ARB-ove).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi angioedema ili angioedemu sličnih reakcija kada se aliskiren istodobno primjenjivao sa ACEI-ima i/ili ARB-ovima.

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije također su bile prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

U slučaju bilo kakvih znakova koji ukazuju na reakciju preosjetljivosti/angioedem (osobito teškoće pri disanju ili gutanju, osip, svrbež, koprivnjača ili oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica i/ili jezika, omaglica), bolesnici trebaju prekinuti liječenje i obratiti se liječniku (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je artralgija. U nekim slučajevima pojavila se kao dio reakcije preosjetljivosti.

Disfunkcija bubrega

Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika prijavljena je disfunkcija bubrega i slučajevi akutnog zatajivanja bubrega (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijski nalazi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima su klinički značajne promjene standardnih laboratorijskih parametara bile manje često povezane s primjenom aliskirena. U kliničkim ispitivanjima hipertenzivnih bolesnika Rasilez nije imao klinički značajnih učinaka na ukupni kolesterol, HDL-kolesterol (HDL-C), trigliceride natašte, glukozu natašte ili mokraćnu kiselinu.

Hemoglobin i hematokrit

Opažena su mala sniženja hemoglobina i hematokrita (srednja vrijednost sniženja od približno 0,05 mmol/l, odnosno 0,16 volumnog postotka). Niti jedan bolesnik nije prekinuo terapiju zbog anemije. Taj je učinak također viđen kod drugih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin sustav, kao što su ACEI-i i ARB-ovi.

Kalij u serumu

S aliskirenom su uočena povišenja kalija u serumu, a istodobna primjena drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili NSAIL-ova može ih dodatno pogoršati. U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužnom, savjetuje se periodično određivanje funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost aliskirena je procijenjena u randomiziranom, dvostruko-slijepom, 8-tjednom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 267 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina, uglavnom s prekomjernom težinom/pretili, nakon čega je slijedio nastavak ispitivanja koji je obuhvatio 208 bolesnika koji su liječeni 52 tjedna. Provedeno je dodatnih 52 do 104 tjedna neintervencijskog opservacijskog nastavka ispitivanja na 106 bolesnika (bez primjene ispitivanog liječenja) s ciljem procjene dugoročne sigurnosti u pogledu rasta i razvoja djece u dobi od 6 do 17 godina s hipertenzijom (primarnom ili sekundarnom) na početku osnovnog ispitivanja, prethodno liječenih aliskirenom.

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece bile su općenito slične onima viđenim u hipertenzivnih odraslih osoba. Nije uočen ukupni klinički značajan štetan utjecaj na pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 17 godina nakon liječenja aliskirenom u trajanju do jedne godine na temelju fizičkog razvoja, ocijenjenog u bolesnika s primarnom ili sekundarnom hipertenzijom i neurokognitivnog razvoja ocijenjenog samo u bolesnika sa sekundarnom hipertenzijom (19 bolesnika: 9 prethodno liječenih aliskirenom i 10 prethodno liječenih enalaprilom) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Dostupni podaci povezani s predoziranjem u ljudi su ograničeni. Najvjerojatnija manifestacija

predoziranja bila bi hipotenzija povezana s antihipertenzivnim učinkom aliskirena.

Liječenje

Ako se pojavi simptomatska hipotenzija, treba započeti potpuno liječenje.

U ispitivanju provedenom na bolesnicima u završnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD) na hemodijalizi klirens aliskirena dijalizom bio je nizak (<2% peroralnog klirensa). Dijaliza stoga nije odgovarajuća za liječenje prekomjerne izloženosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin; inhibitor renina, ATK oznaka: C09XA02

Mehanizam djelovanja

Aliskiren je peroralno aktivan, nepeptidni, potentni i selektivni direktni inhibitor renina u ljudi.

Farmakodinamički učinci

Inhibiranjem enzima renina aliskiren inhibira RAAS u trenutku aktivacije, blokirajući konverziju angiotenzinogena u angiotenzin I i snižavajući razine angiotenzina I i angiotenzina II. Dok drugi lijekovi koji inhibiraju RAAS (ACEI i blokatori receptora angiotenzina II (ARB)), uzrokuju kompenzatorni porast aktivnosti renina u plazmi (ARP), liječenje aliskirenom snižava ARP u hipertenzivnih bolesnika za približno 50 do 80%. Slična su sniženja nađena kada je aliskiren kombiniran s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Trenutno nisu poznate kliničke implikacije razlika u učinku na APR.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U hipertenzivnih bolesnika, primjena aliskirena jedanput dnevno u dozama od 150 mg i 300 mg osigurala je sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka ovisno o dozi, koje je održavano tijekom čitavog 24-satnog doznog intervala (održavajući korist u ranim jutarnjim satima) sa srednjom vrijednošću omjera najviše i najniže vrijednosti za dijastolički odgovor do 98% pri dozi od 300 mg. 85 do 90% maksimalnog učinka sniženja krvnoga tlaka opaženo je nakon 2 tjedna. Učinak sniženja krvnoga tlaka održavan je tijekom dugotrajnog liječenja, a nije ovisio o dobi, spolu, indeksu tjelesne mase ni etničkoj pripadnosti. Aliskiren je ispitivan u 1864 bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih te u 426 bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih.

Ispitivanja monoterapije aliskirenom pokazala su učinke snižavanja krvnoga tlaka koji se mogu usporediti s drugim skupinama antihipertenzivnih lijekova, uključujući ACEI-e i ARB-ove. U usporedbi s diuretikom (hidroklorotiazid - HCTZ), Rasilez je u dozi od 300 mg snizio sistolički/dijastolički krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, u usporedbi s 14,4/10,5 mmHg za HCTZ u dozi od 25 mg nakon 12 tjedana liječenja.

Dostupna su klinička ispitivanja kombinirane terapije aliskirena dodanog diuretikom hidroklorotiazidu, blokatoru kalcijevih kanala amlodipinu i beta-blokatoru atenololu. Te su se kombinacije dobro podnosile. Izazvao je dodatni učinak na snižavanje krvnoga tlaka, kada je dodan hidroklorotiazidu. U bolesnika koji nisu odgovarajuće odgovorili na dozu od 5 mg amlodipina, blokatora kalcijevih kanala, dodatak aliskirena u dozi od 150 mg imao je učinak na sniženje krvnog tlaka koji je bio sličan učinku dobivenom povećanjem doze amlodipina na 10 mg, ali je incidencija edema bila niža (aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg 2,1% naspram amlodipina 10 mg 11,2%).

Djelotvornost i sigurnost terapije temeljene na aliskirenu uspoređivana je s terapijom temeljenoj na ramiprilu u 9-mjesečnom ispitivanju neinferiornosti u kojem je sudjelovao 901 stariji bolesnik (≥ 65 godina) s esencijalnom sistoličkom hipertenzijom. Aliskiren 150 mg ili 300 mg na dan ili ramipril 5 mg ili 10 mg na dan primjenjivani su 36 tjedana s mogućom dodatnom terapijom hidroklorotiazidom (12,5 mg ili 25 mg) u 12. tjednu i amlodipinom (5 mg ili 10 mg) u 22. tjednu. Tijekom razdoblja od 12 tjedana monoterapija aliskirenom snizila je sistolički/dijastolički krvni tlak za 14,0/5,1 mmHg, u usporedbi s 11,6/3,6 mmHg za ramipril, što dosljedno ukazuje da aliskiren nije inferioran ramiprilu u izabranim dozama te da su razlike u sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku bile statistički značajne. Podnošljivost je bila usporediva u obje liječene skupine, no kašalj je bio češće prijavljivan tijekom liječenja ramiprilom nego s tijekom liječenja aliskirenom (14,2% naspram 4,4%), dok je proljev bio češći tijekom liječenja aliskirenom nego tijekom liječenja ramiprilom (6,6% naspram 5,0%).

U 8-tjednom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 754 hipertenzivnih starijih (≥ 65 godina) i vrlo starih bolesnika (30% ≥ 75 godina) aliskiren u dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg dovodio je do statistički značajnog superiornog sniženja krvnog tlaka (i sistoličkog i dijastoličkog) u usporedbi s placebom. Nije otkriven nikakav dodatni učinak 300 mg aliskirena u usporedbi sa 150 mg aliskirena na snižavanje krvnog tlaka. Sve tri doze dobro su se podnosile među starim i među vrlo starim bolesnicima. U skupnoj analizi podataka o djelotvornosti i sigurnosti iz kliničkih ispitivanja trajanja do 12 mjeseci, nije bilo statistički značajne razlike u smanjenju krvnog tlaka između aliskirena 300 mg i aliskirena 150 mg u starijih bolesnika (≥ 65 godina).

U pretilih hipertenzivnih bolesnika koji nisu odgovarajuće odgovorili na HCTZ u dozi od 25 mg, dodatno liječenje aliskirenom u dozi od 300 mg dovelo je do dodatnog sniženja krvnoga tlaka koje se moglo usporediti s dodatnim liječenjem od 300 mg irbesartana ili 10 mg amlodipina.

U bolesnika liječenih u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza hipotenzije nakon prve doze niti je zamijećen učinak na brzinu pulsa. Prekomjerna hipotenzija je manje često (0,1%) viđena u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenih samo aliskirenom. Hipotenzija je također bila manje česta ($<1\%$) tijekom kombinirane terapije s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Prestankom liječenja krvni se tlak tijekom razdoblja od nekoliko tjedana postupno vraćao prema početnim razinama, pri čemu nije bilo dokaza o postojanju povratnog učinka na krvni tlak ili APR.

U 36-tjednom ispitivanju u koje je bilo uključeno 820 bolesnika s ishemijskom disfunkcijom lijevog ventrikula nisu otkrivene nikakve promjene u ventrikularnom remodeliranju prema volumenu lijevog ventrikula na kraju sistole s aliskirenom u usporedbi s placebom dodanom osnovnoj terapiji.

Kombinirane stope kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zbog zatajenja srca, ponovljenog srčanog udara, moždanog udara i oživljavanja nakon iznenadne smrti bile su slične i u skupini na aliskirenu i u placebo skupini. Međutim, u bolesnika koji su primali aliskiren stopa hiperkalijemije, hipotenzije i disfunkcije bubrega bila je značajno viša u usporedbi s placebo skupinom.

Aliskiren je ocjenjivan s obzirom na kardiovaskularnu i/ili bubrežnu korist u dvostruko slijepom placebom kontroliranom randomiziranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 8606 bolesnika sa šećernom bolešću tip 2 i kroničnom bolešću bubrega (koja se dokazuje proteinurijom i/ili GFR-om <60 ml/min/1,73 m²) sa ili bez kardiovaskularne bolesti. U većine bolesnika arterijski krvni tlak bio je dobro kontroliran na početku. Primarni ishod bio je kompozit kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija.

U ovom ispitivanju aliskiren 300 mg bio je uspoređivan s placebom kad su aliskiren odnosno placebo dodani standardnoj terapiji koja je uključivala ili neki inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokator receptora angiotenzina. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto jer nije bilo vjerojatno da će ispitanici imati koristi od aliskirena. Završni rezultati ispitivanja pokazali su omjer hazarda za primarni ishod od 1,097 u korist placeba (95,4% interval pouzdanosti: 0,987, 1,218, 2-strani $p=0,0787$). Osim toga, s aliskirenom je u usporedbi s placebom opažena povećana incidencija štetnih događaja (38,2% naspram 30,3%). Osobito je opažena povećana incidencija ishoda disfunkcije bubrega (14,5% naspram 12,4%), hiperkalijemije (39,1% naspram 29,0%), događaja povezanih s

hipotenzijom (19,9% naspram 16,3%) i utvrđenog moždanog udara (3,4% naspram 2,7%). Povećana incidencija moždanog udara bila je veća u bolesnika s insuficijencijom bubrega.

Aliskiren 150 mg (povećan na 300 mg ako se podnosi) dodan konvencionalnoj terapiji, bio je ocijenjen u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju provedenom na 1639 bolesnika sa smanjenom ejeckijskom frakcijom koji su bili hospitalizirani zbog epizode akutnog zatajenja srca (NYHA klasa III–IV), a koji su na početku bili hemodinamički stabilni. Primarni ishod bio je kardiovaskularna smrt ili ponovna hospitalizacija zbog zatajenja srca u roku od 6 mjeseci; sekundarni ishodi bili su procijenjeni u roku od 12 mjeseci.

Ispitivanje nije pokazalo korist aliskirena kad se primjenjuje uz standardnu terapiju kod akutnog zatajenja srca, a pokazalo je povećani rizik od kardiovaskularnih događaja u pacijenata sa šećernom bolesti. Rezultati ispitivanja ukazali su na neznatan učinak aliskirena uz omjer hazarda od 0,92 (95% interval pouzdanosti: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren naspram placeba). Različiti terapijski učinci aliskirena zabilježeni su za ukupnu smrtnost u roku od 12 mjeseci ovisno o statusu šećerne bolesti. U podskupini bolesnika sa šećernom bolesti omjer hazarda bio je 1,64 u korist placeba (95% interval pouzdanosti: 1,15-2,33), dok je omjer hazarda u podskupini bolesnika bez šećerne bolesti bio 0,69 u korist aliskirena (95% interval pouzdanosti: 0,50-0,94); p -vrijednost za interakciju = 0,0003. Povećana incidencija hiperkalijemije (20,9% naspram 17,5%), oštećenje bubrežne funkcije/zatajenje bubrega (16,6% naspram 12,1%) i hipotenzija (17,1% naspram 12,6%) uočeni su u skupini koja je primala aliskiren u odnosu na onu koja je primala placebo i bili su veći u bolesnika sa šećernom bolesti.

Korist od aliskirena u pogledu kardiovaskularne smrtnosti i pobola ocjenjivana je u dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju u 7 064 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i smanjenom ejeckijskom frakcijom lijeve klijetke, od čega je 62% imalo hipertenziju u anamnezi. Primarna mjera ishoda bila je kompozitna i obuhvaćala je kardiovaskularnu smrt i prvu hospitalizaciju zbog zatajivanja srca.

U ovom ispitivanju aliskiren u ciljnoj dozi od 300 mg uspoređen je s enalaprilom u ciljnoj dozi od 20 mg kada se dodaju standardu skrbi koji uključuje beta-blokator (i antagonist mineralokortikoidnih receptora u 37% bolesnika) i diuretik po potrebi. Ispitivanje je također procjenjivalo kombinaciju aliskirena i enalapрила. Srednja vrijednost trajanja praćenja bila je 3,5 godina. Konačni rezultati ispitivanja nisu statistički pokazali da je aliskiren ne-inferioran u odnosu na enalapril u primarnoj mjeri ishoda, međutim u osnovi nije bilo razlike u zabilježenim stopama incidencije između aliskirena i enalapрила (omjer hazarda od 0,99; 95% interval pouzdanosti: 0,90-1,10). Nije bilo značajne koristi od dodavanja aliskirena enalaprilu (primarna mjera ishoda: omjer hazarda od 0,93 s intervalom pouzdanosti od 95%: 0,85-1,03; $p=0,1724$, kombinacija naspram enalapril). Učinci liječenja bili su slični u bolesnika s dijabetesom i bubrežnom insuficijencijom. Incidencija utvrđenog moždanog udara nije bila značajno različita između skupine na aliskirenu i one na enalaprilu (4,4% naspram 4,0%; omjer hazarda 1,12; interval pouzdanosti od 95% 0,848, 1,485) ili između skupine na kombinaciji odnosno enalaprilu (3,7% naspram 4,0%; omjer hazarda 0,93; interval pouzdanosti od 95% 0,697, 1,251). Incidencija štetnih događaja imala je tendenciju povećanja u bolesnika s dijabetesom ili s GFR <60 ml/min/1,73 m² ili s dobi ≥ 65 godina; međutim, nije bilo razlike između bolesnika liječenih aliskirenom i onih liječenih enalaprilom.

Incidencija određenih štetnih događaja bila je slična između skupine koja je uzimala aliskiren i skupine koja je uzimala enalapril dok je incidencija štetnih događaja s kombinacijom aliskirena i enalapрила bila povećana: hiperkalijemija (21,4%, 13,2% i 15,9% za kombinaciju, aliskiren odnosno enalapril; oštećenje funkcije bubrega/bubrežno zatajenje (23,2%, 17,4% i 18,7%) i događaji povezani s hipotenzijom (27,0%, 22,3% i 22,4%).

Postojala je statistički značajno povećana incidencija sinkopa kod kombinacije aliskirena i enalapрила u usporedbi s enalaprilom u ukupnoj populaciji (4,2% naspram 2,8%; RR (omjer rizika) 1,51; interval pouzdanosti od 95% 1,11-2,05) i u podskupinama NYHA I/II sveukupno (4,8% naspram 3,0%, RR 1,62, interval pouzdanosti od 95% 1,14-2,29).

Incidencija atrijske fibrilacije je bila 11,1%, 13,3% i 11,0% u skupinama koje su primale kombinaciju,

aliskiren odnosno enalapril.

Također, statistički značajno veća incidencija nastanka srčanog zatajivanja i ishemijskog moždanog udara utvrđena je za aliskiren u usporedbi s enalaprilom u bolesnika s NYHA I/II s hipertenzijom, te nastanka kroničnog zatajivanja srca i ventrikularnih ekstrasistola u bolesnika s NYHA III/IV s hipertenzijom. Postojala je statistički značajna razlika u stopi nestabilne angine za kombinaciju aliskirena i enalapрила u odnosu na enalapril.

Nisu zapažene klinički relevantne razlike u rezultatima za djelotvornost ili sigurnost u subpopulaciji starijih bolesnika koji u anamnezi imaju hipertenziju i kronično srčano zatajivanje klase I-II u usporedbi s ukupnom populacijom u ispitivanju.

Srčana elektrofiziologija

U randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo i aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju, u kojem je korištena standardna i Holter elektrokardiografija, nije prijavljen učinak na QT-interval.

Pedijatrijska populacija

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, 8-tjednom ispitivanju monoterapije aliskirenom (3 dozne skupine po kategoriji tjelesne težine [≥ 20 kg do < 50 kg; ≥ 50 kg do < 80 kg; ≥ 80 kg do ≤ 150 kg]: niska 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; srednja 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; i visoka doza 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], sa širokim omjerom doza između skupina s niskom, srednjom i visokom dozom [1:6:24]) u 267 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina, uglavnom s prekomjernom težinom/pretili, aliskiren je snizio krvni tlak mjereno u ordinaciji liječnika i ambulantno ovisno o dozi tijekom inicijalne 4-tjedne faze određivanja doze (ispitivanje faze 1). Međutim, u kasnijoj 4-tjednoj randomiziranoj fazi ukidanja lijeka (ispitivanje faze 2), učinak aliskirena se podudarao s učincima uočenim u bolesnika prebačenih na placebo u svim doznim skupinama (niska, $p=0,8894$; srednja, $p=0,9511$; visoka, $p=0,0563$). Prosječna razlika između aliskirena i placeba za skupine s niskom i srednjom dozom bila je $< 0,2$ mmHg. U ovom ispitivanju liječenje aliskirenom se dobro podnosilo.

Ovo ispitivanje se nastavilo s 52-tjednim dvostruko-slijepim, randomiziranim ispitivanjem da se procijeni sigurnost, podnošljivost i djelotvornost aliskirena u usporedbi s enalaprilom u 208 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina (na početku prethodnog ispitivanja). Početna doza u svakoj grupi je dodijeljena ovisno o tjelesnoj težini u tri grupe: ≥ 20 do < 50 kg, ≥ 50 do < 80 kg i ≥ 80 do ≤ 150 kg. Početne doze aliskirena su bile 37,5/75/150 mg u grupama male, srednje odnosno velike tjelesne težine. Početne doze enalapрила su bile 2,5/5/10 mg u grupama male, srednje odnosno velike tjelesne težine. Titracija doza ispitivanog lijeka na sljedeću najvišu razinu doze temeljene na tjelesnoj težini bila je dostupna udvostručenjem doze sa svakom od dvije dopuštene titracije doze, do 600 mg (najviša ispitivana doza u odraslih) za aliskiren i 40 mg za enalapril u grupi tjelesne težine ≥ 80 do ≤ 150 kg, ako je bilo medicinski neophodno za kontrolu srednje vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (tj. srednja vrijednost sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju treba biti niža od 90-e percentile za dob, spol i visinu). Ukupno, srednja dob bolesnika bila je 11,8 godina s 48,6% bolesnika u dobnoj skupini od 6-11 godina i 51,4% u dobnoj skupini od 12-17 godina. Srednja tjelesna težina je bila 68,0 kg s 57,7% bolesnika s indeksom tjelesne mase (BMI, engl. *Body Mass Index*) većim ili jednakim 95-oj percentili za dob i spol. Na kraju ovog nastavka ispitivanja, promjene u srednjoj vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju u odnosu na početne vrijednosti bile su slične za aliskiren u usporedbi s enalaprilom ($-7,63$ mmHg naspram $-7,94$ mmHg) koristeći potpuni skup podataka za analizu. Međutim, značajnost za test neinferiornosti nije zadržana kad je analiza provedena na uzorku bolesnika liječenih prema protokolu, gdje je srednja vrijednost promjene srednjih vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju u odnosu na početne vrijednosti, procijenjena metodom najmanjih kvadrata, bila $-7,84$ mmHg s aliskirenom i $-9,04$ mmHg s enalaprilom. Dodatno, zbog mogućnosti povećanja doze u slučaju medicinski neophodnog kontroliranja srednje vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju, ne može se izvući zaključak o odgovarajućem doziranju aliskirena u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina.

Nakon prva 52 tjedna nastavka ispitivanja, podobni muški i ženski pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do 17 godina s primarnom ili sekundarnom hipertenzijom, bili su uključeni u 52 do 104 tjedna neintervencijskog opservacijskog nastavka ispitivanja bez terapije oblikovanog za procjenu dugoročnog rasta i razvoja, mjerenjem težine i visine, s dodatnim procjenama neurokognitivne i bubrežne funkcije kao mjera praćenja provedenih samo u bolesnika sa sekundarnom hipertenzijom (19 bolesnika: 9 prethodno liječenih aliskirenom i 10 prethodno liječenih enalaprilom).

Nije bilo statistički značajnih razlika u promjenama srednjih vrijednosti težine, visine ili BMI-a između liječenih skupina od početnih vrijednosti do onih u 18. posjetu provedenom u sklopu procjene dugoročne sigurnosti (104. tjedan) (primarna analiza).

U bolesnika je nakon 104 tjedna (19. posjet u sklopu procjene dugoročne sigurnosti [156. tjedan]) došlo do smanjenja u srednjim vrijednostima (dobivenim metodom najmanjih kvadrata) u odnosu na početne vrijednosti težine i BMI-a u obje liječene skupine, s blago većim smanjenjem u skupini liječenoj aliskirenom u usporedbi sa skupinom liječenom enalaprilom.

Nakon 104 tjedna (u 19. posjetu u sklopu procjene dugoročne sigurnosti [156. tjedan], bolesnici sa sekundarnom hipertenzijom) došlo je do većeg povećanja srednje vrijednosti (dobivene metodom najmanjih kvadrata) u odnosu na početne vrijednosti za visinu u usporedbi s povećanjem opaženim nakon 52 tjedna (u 18. posjetu u sklopu procjene dugoročne sigurnosti [104. tjedan], bolesnici s primarnom hipertenzijom), što je očekivano kod tih pedijatrijskih bolesnika koji su u rastu.

Rezultati neurokognitivnih ocjena pokazali su nešto poboljšanja u većini rezultata testova, bez značajne razlike između liječenih skupina.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka aliskirena u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne apsorpcije, vršne koncentracije aliskirena u plazmi se postižu nakon 1-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost aliskirena je približno 2-3%. Obroci s visokim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 85% i AUC za 70%. U stanju dinamičke ravnoteže obroci s niskim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 76% i AUC_{0-tau} za 67% u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, djelotvornost aliskirena bila je slična kad se uzimao s laganim obrokom ili natašte. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 5-7 dana nakon primjene jednom dnevno, a razine u stanju dinamičke ravnoteže su približno 2 puta veće nego s početnom dozom.

Prijenosnici

U pretkliničkim ispitivanjima otkriveno je da je MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju i izlučivanje aliskirena putem žuči.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je približno 135 litara, što pokazuje da se aliskiren u velikoj mjeri distribuira u ekstravaskularni prostor. Aliskiren se umjereno veže na proteine plazme (47-51%) i vezanje ne ovisi o koncentraciji.

Biotransformacija

Metabolizira se približno 1,4% ukupne peroralne doze. Enzim odgovoran za taj metabolizam je CYP3A4.

Eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka je oko 40 sati (raspon 34-41 sat). Aliskiren se uglavnom eliminira kao nepromijenjeni lijek u stolici (78%). Nakon peroralne primjene približno 0,6% doze nađe se u mokraći. Nakon intravenske primjene srednja vrijednost klirensa iz plazme je približno 9 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost aliskirenu povećala se više nego razmjerno povećanju doze. Nakon primjene jednokratne doze u rasponu doza od 75 do 600 mg, 2 puta povećanje doze rezultira ~2,3-, odnosno 2,6 puta povećanjem AUC-a, odnosno C_{max} -a. U stanju dinamičke ravnoteže nelinearnost može biti izražena. Nisu utvrđeni mehanizmi koji su odgovorni za odstupanje od linearnosti. Mogući mehanizam je zasićenje prijenosnika na mjestu apsorpcije ili na hepatobilijarnom putu klirensa.

Karakteristike u bolesnika

Aliskiren je učinkovita antihipertenzivna terapija koja se uzima jedanput na dan u odraslih bolesnika, bez obzira na spol, dob, indeks tjelesne mase i etničku pripadnost.

Oštećenje bubrežne funkcije

Farmakokinetika aliskirena ispitivana je u bolesnika s različitim stupnjevima insuficijencije bubrega. Relativni AUC i C_{max} aliskirena u ispitanika s oštećenjem bubrežne funkcije bili su u rasponu između 0,8 do 2 puta veći od razina u zdravih ispitanika nakon primjene jednokratne doze u stanju dinamičke ravnoteže. Ove opažene promjene nisu bile u korelaciji s težinom oštećenja bubrežne funkcije. U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba početne doze liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Ne preporučuje se bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetika aliskirena bila je ocjenjivana u bolesnika na hemodijalizi u završnom stadiju bubrežne bolesti. Peroralna primjena jednokratne doze aliskirena od 300 mg bila je povezana s vrlo malim promjenama u farmakokinetici aliskirena (promjena C_{max} -a za manje od 1,2 puta, povećanje AUC-a do najviše 1,6 puta) u usporedbi s usporedivim zdravim ispitanicima. Vrijeme hemodijalize nije značajno izmijenilo farmakokinetiku aliskirena u bolesnika s ESRD-om. Ako se primjena aliskirena u bolesnika s ESRD-om na hemodijalizi smatra nužno potrebnom, u takvih bolesnika prilagodba doze stoga nije opravdana. Međutim, primjena aliskirena ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetrene funkcije

Na farmakokinetiku aliskirena nije značajno utjecala blaga do teška bolest jetre bolesnika. Sukladno tome, nije potrebna prilagodba početne doze aliskirena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Stariji bolesnici u dobi od 65 i više godina

AUC je 50% viši u starijih osoba (>65 godina) nego u mladim ispitanika. Spol, tjelesna težina i etnička pripadnost nisu imali klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku aliskirena.

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju liječenja aliskirenom u 39 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina koji su dobivali dnevne doze od 2 mg/kg ili 6 mg/kg aliskirena primijenjenog u obliku granula (3,125 mg/tableta), farmakokinetički parametri bili su slični onima u odraslih osoba. Rezultati ovog ispitivanja nisu upućivali na to da dob, tjelesna težina ili spol imaju bilo kakav značajan učinak na sistemsku izloženost aliskirenu (vidjeti dio 4.2).

U 8-tjednom randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju monoterapije aliskirenom u 267 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina, uglavnom s prekomjernom težinom/pretili, najniže vrijednosti koncentracije aliskirena natašte na dan 28 bile su usporedive s onima opaženima u drugim ispitivanjima i u odraslih i u djece koji su koristili slične doze aliskirena (vidjeti dio 5.1).

Rezultati iz *in vitro* ispitivanja MDR1 u ljudskom tkivu ukazali su na obrazac sazrijevanja MDR1 (P-gp) prijenosnika ovisan o dobi i tkivu. Uočena je velika varijabilnost između pojedinaca u razinama ekspresije mRNA (do 600 puta). Ekspresija mRNA za MDR1 u jetri bila je statistički značajno niža u uzorcima od fetusa, novorođenčadi i dojenčadi do 23 mjeseca.

Dob u kojoj sazrijeva sustav prijenosa ne može se utvrditi. Postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu u djece s nezrelim MDR1 (P-gp) sustavom (vidjeti dio "Prijenosnici" iznad u tekstu i dijelove 4.2, 4.4 i 5.3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja sigurnosne farmakologije nisu otkrila nikakve nuspojave na središnju živčanu, respiratornu ili kardiovaskularnu funkciju. Nalazi dobiveni tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u životinja bili su u skladu s već poznatim lokalnim (gastrointestinalni trakt) iritacijskim potencijalom ili s očekivanim farmakološkim učincima aliskirena.

Nije otkriven kancerogeni potencijal aliskirena u 2-godišnjem ispitivanju na štakorima i 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima. Jedan adenom kolona i jedan adenokarcinom cekuma, koji su zabilježeni u štakora pri dozi od 1500 mg/kg/dan, nisu bili statistički značajni.

Iako aliskiren ima poznat lokalni (gastrointestinalni trakt) iritacijski potencijal, smatra se da sigurnosne granice, koje su tijekom ispitivanja na zdravim dobrovoljcima dobivene u ljudi pri dozi od 300 mg, odgovaraju 9-11 puta većoj dozi na temelju koncentracija u stolici, ili 6 puta većoj dozi na temelju koncentracija u sluznici, u usporedbi s 250 mg/kg/dan u ispitivanju kancerogenosti u štakora.

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima mutagenosti aliskiren nije imao bilo kakav mutageni potencijal.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s aliskirenom nisu otkrila dokaz embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti pri dozama do 600 mg/kg/dan u štakora, ili 100 mg/kg/dan u kunića. Na plodnost, prenatalni razvoj i postnatalni razvoj nije bilo utjecaja u štakora pri dozama do 250 mg/kg/dan. Doze u štakora i kunića predstavljale su sistemsku izloženost koja je bila od 1 do 4, odnosno 5 puta viša od najviše preporučene doze za ljude (300 mg).

Ispitivanja na mladim životinjama

U ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima starosti od 8 dana, primjena aliskirena u dozi od 100 mg/kg/dan i 300 mg/kg/dan (2,3 i 6,8 puta više od najveće preporučene doze u ljudi) bila je povezana s visokim mortalitetom i teškim morbiditetom. U drugom ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima starosti od 14 dana, primjena aliskirena u dozi od 300 mg/kg/dan (8,5 puta više od najveće preporučene doze u ljudi) bila je povezana s odgođenim mortalitetom. Sistemska izloženost aliskirenu u štakora starih 8 dana bila je >400 puta viša nego u odraslih štakora. Rezultati ispitivanja mehanizma pokazali su da je ekspresija gena MDR1 (P-gp) u mladim štakora bila značajno niža u usporedbi s odraslim štakorima. Čini se da se povećana izloženost aliskirenu u mladim štakora pripisuje uglavnom manjku sazrijevanja P-gp-a u gastrointestinalnom traktu. Stoga, postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu u pedijatrijskih bolesnika s nezrelim MDR1 efluksnim sustavom (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 5.2).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Krospovidon tip A
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza
povidon K-30
koloidni bezvodni silicijev dioksid
hipromeloza supstitucijski tip 2910 (3 mPa·s)
makrogol 4000
talk
crni željezov oksid (E 172)
crveni željezov oksid (E 172)
titanijev dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete

PVC/poliklorotrifloroetilen (PCTFE) – Al blisteri:

Jedinična pakiranja koja sadrže 14, 28, 30, 50, 56, 90 ili 98 tableta.

Jedinična pakiranja koja sadrže 56x1 tabletu u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Višestruka pakiranja koja sadrže 280 (20x14) tableta.

Višestruka pakiranja koja sadrže 98 (2x49x1) tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete

PVC/poliklorotrifloroetilen (PCTFE) – Al blisteri:

Jedinična pakiranja koja sadrže 14, 28, 30, 50, 56, 90 ili 98 tableta.

Jedinična pakiranja koja sadrže 56x1 tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Višestruka pakiranja koja sadrže 280 (20x14) tableta.

Višestruka pakiranja koja sadrže 98 (2x49x1) tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete
EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete
EU/1/07/405/031-040

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. svibnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA KOJA SADRŽI PCTFE/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete
aliskiren

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

BLISTER (KALENDAR)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete
aliskiren

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LXO Ireland DAC

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak

Utorak

Srijeda

Četvrtak

Petak

Subota

Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) KOJA SADRŽI PCTFE/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete
aliskiren

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.
49 x 1 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/405/029	98 filmom obloženih tableta (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 filmom obloženih tableta (20x14)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez 150 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) KOJA SADRŽI PCTFE/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete
aliskiren

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 98 (2 pakiranja od 49 x 1) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/405/029	98 filmom obloženih tableta (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 filmom obloženih tableta (20x14)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA KOJA SADRŽI PCTFE/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete
aliskiren

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

BLISTER (KALENDAR)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete
aliskiren

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LXO Ireland DAC

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak

Utorak

Srijeda

Četvrtak

Petak

Subota

Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) KOJA SADRŽI PCTFE/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete
aliskiren

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.
49 x 1 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/405/039	98 filmom obloženih tableta (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 filmom obloženih tableta (20x14)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez 300 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) KOJA SADRŽI PCTFE/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete
aliskiren

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 98 (2 pakiranja od 49 x 1) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/405/039	98 filmom obloženih tableta (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 filmom obloženih tableta (20x14)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete

aliskiren

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rasilez i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rasilez
3. Kako uzimati Rasilez
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rasilez
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rasilez i za što se koristi

Ovaj lijek sadrži djelatnu tvar koja se zove aliskiren. Aliskiren pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori renina. Inhibitori renina smanjuju količinu angiotenzina II koji tijelo može stvarati. Angiotenzin II uzrokuje sužavanje krvnih žila što povisuje krvni tlak. Smanjujući količinu angiotenzina II krvnim se žilama omogućava da se opuste što snižava krvni tlak.

To pomaže u snižavanju povišenog krvnog tlaka u odraslih bolesnika. Povišeni krvni tlak povećava radno opterećenje srca i arterija. Ako to stanje dugo traje, može oštetiti krvne žile u mozgu, srcu i bubrezima te može rezultirati moždanim udarom, zatajenjem srca, srčanim udarom ili zatajenjem bubrega. Snižavanjem krvnog tlaka na normalnu razinu smanjuje se rizik od razvoja tih poremećaja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rasilez

Nemojte uzimati Rasilez

- ako ste alergični na aliskiren ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se liječniku za savjet.
- ako ste imali bilo koji od sljedećih oblika angioedema (teškoće pri disanju ili gutanju, ili oticanje lica, ruku i nogu, oči, usnica i/ili jezika):
 - angioedem tijekom uzimanja aliskirena.
 - nasljedni angioedem.
 - angioedem nepoznatog uzroka.
- tijekom zadnjih 6 mjeseci trudnoće ili ako dojite, vidite dio „Trudnoća i dojenje“.
- ako uzimate ciklosporin (lijek koji se koristi u presađivanju radi sprječavanja odbacivanja organa ili za neka druga stanja, npr. reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis), itrakonazol (lijek koji se koristi u liječenju gljivičnih infekcija) ili kinidin (lijek koji se koristi za korekciju srčanog ritma).

- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se bilo kojom od skupina lijekova navedenih u nastavku, koje se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima kao što je enalapril, lizinopril, ramipril ili
 - blokatorom angiotenzin II receptora, kao što je valsartan, telmisartan, irbesartan.
- ako je bolesnik mlađi od 2 godine.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Rasilez:

- ako uzimate diuretik (vrstu lijeka također poznatu kao „tablete za mokrenje“ koje povećavaju količinu mokraće koju stvarate).
- ako uzimate bilo koju od skupina lijekova navedenih u nastavku, koje se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - inhibitor angiotenzin – konvertirajućeg enzima kao što je enalapril, lizinopril, ramipril ili
 - blokator angiotenzin II receptora, kao što je valsartan, telmisartan, irbesartan.
- ako imate oštećenu funkciju bubrega, Vaš će liječnik pažljivo razmotriti je li ovaj lijek primjeren za Vas i vjerojatno će Vas htjeti pozornije pratiti.
- ako ste već imali angioedem (teškoće pri disanju ili gutanju, ili oticanje lica, ruku i nogu, očiju, usnica i/ili jezika). Ako se to dogodi, prestanite uzimati ovaj lijek i javite se svojem liječniku.
- ako imate stenožu bubrežne arterije (suženje krvnih žila u jednome ili oba bubrega).
- ako imate ozbiljno kongestivno zatajenje srca (vrsta bolesti srca u kojoj srce ne može pumpati dovoljno krvi za opskrbu cijelog tijela).

Ako imate težak i ustrajan proljev potrebno je prestati uzimati Rasilez.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također dio “Nemojte uzimati Rasilez”.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u male djece od rođenja do nenavršene 2 godine. Ne bi se smio primjenjivati u djece u dobi od 2 do nenavršenih 6 godina i ne preporučuje se za primjenu u djece i adolescenata u dobi od 6 do nenavršenih 18 godina, jer sigurnost i koristi ovog lijeka nisu poznate u ovoj populaciji.

Starije osobe

Uobičajena početna doza aliskirena koja se preporučuje u starijih bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih iznosi 150 mg. U većine bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, doza Rasileza od 300 mg ne pokazuje nikakvu dodatnu korist u snižavanju krvnog tlaka u usporedbi s dozom od 150 mg.

Drugi lijekovi i Rasilez

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza, ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove koji povećavaju količinu kalija u Vašoj krvi. Oni uključuju diuretike koji štede kalij, nadomjestke kalija.
- furosemid ili torasemid, lijekove koji pripadaju skupini poznatoj kao diuretici ili „tablete za mokrenje“, koje se koriste za povećanje količine mokraće koju stvarate.
- blokator angiotenzina II receptora (ARB) ili inhibitor angiotenzin – konvertirajućeg enzima, (vidjeti dijelove “Nemojte uzimati Rasilez” i “Upozorenja i mjere opreza”).
- ketokonazol, lijek koji se koristi za liječenje gljivičnih infekcija.
- verapamil, lijek koji se koristi za snižavanje visokog krvnog tlaka, da se ispravi srčani ritam ili za liječenje angine pektoris.

- određene vrste lijekova protiv bolova koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL).

Rasilez s hranom i pićem

Ovaj lijek trebate uzimati ili s laganim obrokom ili bez obroka jednom na dan, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Izbjegavajte uzimanje ovog lijeka zajedno s voćnim sokom i/ili napitcima koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) jer to može uzrokovati smanjenje učinkovitosti ovog lijeka.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni (pogledajte dio Nemojte uzimati Rasilez). Ako zatrudnite dok uzimate ovaj lijek, odmah ga prekinite uzimati i posavjetujte se sa svojim liječnikom. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vas u pravilu savjetovati da prekinete uzimati ovaj lijek prije nego postanete trudni te će Vam savjetovati da uzmete drugi lijek umjesto ovog lijeka. Ne preporučuje se u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati ako ste trudni više od 3 mjeseca jer može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu ako se koristi nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate početi dojiti. Ovaj lijek se ne preporučuje majkama koje doje, a ako želite dojiti liječnik Vam može odabrati drugo liječenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Uz ovaj lijek možete osjetiti omaglicu, a to može utjecati na vašu sposobnost koncentracije. Prije nego započnete upravljati vozilom, raditi sa strojevima ili obavljati druge aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju, svakako morate znati kako reagirate na učinke ovog lijeka.

3. Kako uzimati Rasilez

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Osobe koje imaju povišeni krvni tlak često ne osjećaju nikakve znakove probleme. Mnogi se osjećaju prilično normalno. Vrlo je važno da uzimate ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik kako biste postigli najbolje rezultate i smanjili rizik od nuspojava. Ne propuštajte kontrole kod svojeg liječnika čak i ako se osjećate dobro.

Uobičajena početna doza je jedna tableta od 150 mg jednom dnevno. Učinak snižavanja krvnog tlaka prisutan je unutar dva tjedna nakon početka liječenja.

Starije osobe

Uobičajena početna doza aliskirena koja se preporučuje u starijih bolesnika iznosi 150 mg.

U većine bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, doza aliskirena od 300 mg ne pokazuje nikakvu dodatnu korist u snižavanju krvnog tlaka u usporedbi s dozom od 150 mg.

Ovisno o tome kako odgovarate na liječenje, liječnik Vam može propisati višu dozu od jedne tablete od 300 mg jednom dnevno. Liječnik Vam može propisati ovaj lijek zajedno s drugim lijekovima koji se koriste za liječenje povišenog krvnog tlaka.

Način primjene

Progutajte cijelu tabletu s nešto vode. Ovaj lijek trebate uzimati jednom na dan, uvijek sa ili uvijek bez hrane, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Trebate uspostaviti pogodan dnevni raspored uzimanja lijeka na isti način svaki dan, u redovitim razmacima uzimajući u obzir vrijeme uzimanja obroka. Izbjegavajte uzimanje ovog lijeka zajedno s voćnim sokom i/ili napitcima koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve). Tijekom liječenja, liječnik može prilagoditi dozu zavisno od odgovora

krvnog tlaka.

Ako uzmete više Rasileza nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta ovog lijeka, odmah se obratite svom liječniku. Možda će Vam trebati liječnička pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Rasilez

Ako zaboravite uzeti dozu ovog lijeka, uzmite ju čim se sjetite i zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Međutim, ako je uskoro vrijeme za Vašu sljedeću dozu, onda jednostavno u uobičajeno vrijeme uzmite sljedeću dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne (učestalost nepoznata):

Nekoliko bolesnika je imalo ove ozbiljne nuspojave. **Ako se dogodi nešto od sljedećeg, odmah obavijestite svog liječnika:**

- Teška alergijska reakcija sa simptomima poput osipa, svrbeža, oticanja lica ili usnica ili jezika, teškoće pri disanju, omaglica.

Moguće nuspojave:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): Proljev, bol u zglobovima (artralgija), povišena razina kalija u krvi, omaglica.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): Kožni osip (to može biti i znak alergijskih reakcija ili angioedema – pogledajte „Rijetke“ nuspojave u nastavku), problemi s bubrezima, uključujući akutno zatajenje bubrega (jako smanjeno izlučivanje mokraće), oticanje ruku, gležnjeva ili stopala (periferni edem), teške kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza i/ili reakcije oralne sluznice - crvena koža, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili ustima, guljenje kože, vrućica), snižen krvni tlak, palpitacije, kašalj, svrbež, osip praćen svrbežom (urtikarija), povišeni jetreni enzimi.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba): povišena razina kreatinina u krvi, snižena razina hemoglobina u krvi (anemija), snižena razina crvenih krvnih stanica, crvena koža (eritem).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): osjećaj vrtnje, niska razina natrija u krvi, nedostatak zraka, mučnina, povraćanje, znakovi poremećaja jetre (mučnina, gubitak apetita, tamno obojani urin ili žuto obojana koža i oči).

Ako je kod Vas bilo koja od ovih nuspojava jako izražena, obavijestite svojeg liječnika. Možda ćete morati prekinuti uzimanje Rasileza.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rasilez

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako

baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rasilez sadrži

- Djelatna tvar je aliskiren (u obliku aliskirenhemifumarata).

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete

- Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata). Drugi sastojci su krospovidon tip A, hipromeloza supstitucijski tip 2910 (3 mPa s), magnezijev stearat, makrogol 4000, mikrokristalična celuloza, povidon K-30, koloidni bezvodni silicijev dioksid, talk, titanijev dioksid (E 171), crni željezov oksid (E 172), crveni željezov oksid (E 172).

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete

- Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata). Drugi sastojci su krospovidon tip A, hipromeloza supstitucijski tip 2910 (3 mPa s), magnezijev stearat, makrogol 4000, mikrokristalična celuloza, povidon K-30, koloidni bezvodni silicijev dioksid, talk, titanijev dioksid (E 171), crni željezov oksid (E 172), crveni željezov oksid (E 172).

Kako Rasilez izgleda i sadržaj pakiranja

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete su svijetloružičaste, bikonveksne, okrugle tablete, s utisnutom oznakom „IL“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete su svijetlocrvene, bikonveksne, ovalne tablete, s utisnutom oznakom „IU“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilez 150 mg filmom obložene tablete su dostupne u sljedećim pakiranjima:

- Jedinična pakiranja koja sadrže: 14, 28, 30, 50, 56, 90 ili 98 tableta
- Jedinična pakiranja koja sadrže 56x1 tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama
- Višestruka pakiranja koja sadrže 280 (20x14) tableta
- Višestruka pakiranja koja sadrže 98 (2x49x1) tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama

Rasilez 300 mg filmom obložene tablete su dostupne u sljedećim pakiranjima:

- Jedinična pakiranja koja sadrže: 14, 28, 30, 50, 56, 90 ili 98 tableta
- Jedinična pakiranja koja sadrže 56x1 tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama
- Višestruka pakiranja koja sadrže 280 (20x14) tableta
- Višestruka pakiranja koja sadrže 98 (2x49x1) tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.