

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasilez 150 mg tabletki powlekane

Rasilez 300 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Rasilez 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

Rasilez 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana.

Rasilez 150 mg tabletki powlekane

Jasnorożowa, obustronnie wypukła, okrągła tabletka z oznakowaniem „IL” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Rasilez 300 mg tabletki powlekane

Jasnoczerwona, obustronnie wypukła, owalna tabletka z oznakowaniem „IU” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Rasilez wynosi 150 mg raz na dobę. U pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 300 mg raz na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe występuje zasadniczo w ciągu dwóch tygodni (85-90%) po rozpoczęciu leczenia dawką 150 mg raz na dobę.

Rasilez można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi z wyjątkiem stosowania w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek [tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)*

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa aliskirenu wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

#### *Dzieci i młodzież*

Rasilez jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat.

Rasilezu nie należy stosować u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat ze względu na bezpieczeństwo stosowania, z powodu ryzyka nadmiernej ekspozycji na aliskiren (patrz punkt 4.3, 4.4, 5.2 i 5.3).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności Rasilezu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2. Produkt Rasilez nie jest zalecany do stosowania w tej populacji.

### Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować w całości z niewielką ilością wody. Rasilez należy zażywać raz na dobę, zawsze z pokarmem lub zawsze bez pokarmu, najlepiej codziennie o tej samej porze. Pacjenci powinni wybrać dogodną porę przyjmowania produktu leczniczego w ciągu dnia i utrzymywać stałe odstępy czasowe między zażyciem dawki leku a spożywaniem pokarmów. Należy unikać równoczesnego przyjmowania z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbatami ziołowymi) (patrz punkt 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy po aliskiren w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie Rasilezu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego II (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (patrz punkt 4.2 i 5.3).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Ogólne

Jeśli wystąpi ciężka i uporczywa biegunka, należy przerwać stosowanie produktu Rasilez (patrz punkt 4.8).

Stosując aliskiren u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca (klasy III lub IV wg NYHA – ang. New York Heart Association) należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.1).

Stosując aliskiren u pacjentów z niewydolnością serca leczonych furosemidem lub torasemidem należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

##### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemia oraz pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) były zgłaszane, zwłaszcza w wyniku połączenia produktów leczniczych wpływających na ten układ u pacjentów predysponowanych (patrz punkt 5.1). Dlatego nie zaleca się podwójnego blokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez połączenie aliskirenu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (inhibitorem ACE) lub antagonistą receptora angiotensynowego (ARB). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

##### Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego

Po rozpoczęciu leczenia aliskirenem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze w następujących przypadkach:

- u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej lub u pacjentów z niedoborem sodu (np. przyjmujących duże dawki leków moczopędnych) lub
- przy równoczesnym stosowaniu aliskirenu z innymi środkami działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Objętość wewnątrznaczyniową lub niedobór sodu należy wyrównać przed podaniem produktu Rasilez lub rozpocząć leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

##### Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych nie oceniano aliskirenu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  lub  $1,70 \text{ mg/dl}$  u kobiet i  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  lub  $2,00 \text{ mg/dl}$  u mężczyzn i (lub)  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), dializowanych, z zespołem nerczycowym lub nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym w wywiadzie. Nie zaleca się stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna, należy zachować ostrożność stosując aliskiren u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. skutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych

(NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków.

### Zwężenie tętnicy nerkowej

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania aliskirenu u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Jednakże istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie leku.

### Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia aliskirenem po jego wprowadzeniu do obrotu obserwowano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). U pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów wskazujących na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy wskazujące na obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innego produktu leczniczego, który może powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB (patrz punkt 4.8).

W porejestracyjnym badaniu obserwacyjnym, jednoczesne podawanie aliskirenu z inhibitorem ACE lub ARB wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Mechanizm tego działania nie został ustalony. Na ogół, nie zaleca się podwójnego blokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez połączenie aliskirenu z inhibitorem ACE lub ARB (patrz punkt „Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)” oraz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów mających predyspozycje do nadwrażliwości należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy wskazujące na reakcje alergiczne, szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk twarzy, kończyn, oczu, ust lub języka. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

### Dzieci i młodzież

Aliskiren jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem transportera leków związanych z glikoproteiną P. Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość (patrz punkt 5.2 i 5.3). Dlatego Rasilez jest przeciwwskazany u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat i nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat (patrz punkty 4.2 i 4.3). Nie określono dotychczas

bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności aliskirenu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

##### Silne inhibitory P-gp

W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość  $C_{max}$  aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Zwiększenie to może być wyższe w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i  $C_{max}$  aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

##### Stosowanie nie jest zalecane

##### Sok owocowy i napoje zawierające wyciągi roślinne

Podawanie soku owocowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i  $C_{max}$  aliskirenu. Jednoczesne podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 38%. Jednoczesne podawanie soku pomarańczowego lub jabłkowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 62% lub 63%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez sok owocowy polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyją aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy pić soku owocowego w czasie stosowania aliskirenu. Nie oceniano wpływu napojów zawierających wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe) na wchłanianie aliskirenu. Jednak związki, które mogą hamować wychwyt aliskirenu przez polipeptydy transportujące aniony organiczne są powszechnie obecne w owocach, warzywach i wielu innych produktach roślinnych. Dlatego też, równocześnie z aliskirenem nie należy podawać napojów zawierających wyciągi roślinne, w tym herbaty ziołowe (patrz punkt 4.2).

##### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) z zastosowaniem aliskirenu, antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE)

Dane badania kliniczne wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE), antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAAS w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

##### Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu

##### Interakcje z P-gp

W badaniach przedklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. *efflux system*) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią (patrz punkt 5.2). Ryfampicyna, która jest induktorem glikoproteiny P, w badaniu klinicznym zmniejszała dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

#### Umiarkowane inhibitory P-gp

Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach przedklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

#### Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się dokonywanie rutynowej kontroli stężenia potasu.

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

#### Furosemid i torasemid

Równoczesne stosowanie aliskirenu i furosemidu podawanych doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę aliskirenu, ale zmniejszało ekspozycję na furosemid o 20-30% (nie badano wpływu aliskirenu na furosemid podawany domięśniowo lub dożylnie). Po podaniu wielokrotnym furosemidu (60 mg/dobę) w skojarzeniu z aliskirenem (300 mg/dobę) pacjentom z niewydolnością serca, wydalanie sodu z moczem oraz objętość moczu zmniejszyły się w ciągu pierwszych 4 godzin odpowiednio o 31% i 24% w porównaniu z furosemidem podawanym w monoterapii. Średnia masa ciała pacjentów, którym podawano równocześnie furosemid i aliskiren w dawce 300 mg wynosiła 84,6 kg i była większa niż masa ciała pacjentów, u których stosowano furosemid w monoterapii (83,4 kg). W przypadku stosowania aliskirenu w dawce 150 mg/dobę obserwowano mniejsze zmiany w farmakokinetyce i skuteczności furosemidu.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały, by używano większych dawek torasemidu po jednoczesnym podaniu z aliskirenem. Uważa się, że wydalanie torasemidu przez nerki odbywa się za pośrednictwem nośników anionów organicznych (OAT). Aliskiren jest w minimalnym stopniu wydany przez nerki i tylko 0,6% dawki aliskirenu znajduje się w moczu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Ponieważ jednak wykazano, że aliskiren jest substratem polipeptydu 1A2 transportującego aniony organiczne (OATP1A2) (patrz punkt poniżej „Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)”), istnieje ryzyko, że aliskiren zmniejszy ekspozycję na torasemid znajdujący się w osoczu poprzez zaburzenie procesu wchłaniania.

Dlatego u pacjentów stosujących równocześnie aliskiren i furosemid lub torasemid podawane doustnie, aby uniknąć zmian w objętości płynów pozakomórkowych i potencjalnego gromadzenia się płynów, zaleca się monitorowanie działania furosemidu i torasemidu w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu, torasemidu lub aliskirenu (patrz punkt 4.4).

### Warfaryna

Nie oceniano wpływu aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny.

### Interakcje z pokarmem

Chociaż wykazano, że pokarmy (o małej lub dużej zawartości tłuszczu) znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu, wykazano, że skuteczność aliskirenu była podobna podczas zażywania z lekkim posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 4.2). Dostępne dane kliniczne nie wskazują na addytywne działanie różnego rodzaju pokarmu i (lub) napojów, jednak nie oceniano zdolności do zmniejszania biodostępności aliskirenu wskutek tego działania addytywnego, stąd nie można go wykluczyć.

### Interakcje farmakokinetyczne z innymi produktami leczniczymi

Produkty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.

Równoczesne podawanie aliskirenu z metforminą ( $\downarrow$ 28%), amlodypiną ( $\uparrow$ 29%) lub cymetydyną ( $\uparrow$ 19%) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości  $C_{\max}$  lub AUC produktu Rasilez. Po podaniu z atorwastatiną, wartości AUC i  $C_{\max}$  produktu Rasilez w stanie stacjonarnym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie produktu Rasilez nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu Rasilez ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.

Dostępność biologiczna digoksyny oraz werapamilu może być nieznacznie zmniejszona przez Rasilez.

### Interakcje z cytochromem CYP450

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4, dlatego nie należy spodziewać się aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz inne informacje dotyczące glikoproteiny P w punkcie 4.5).

### Substraty lub słabe inhibitory P-gp

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i  $C_{\max}$  aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatiną w dawce 80 mg. Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej produktu Rasilez. Produkty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą więc zmniejszać dostępność biologiczną produktu Rasilez.

### Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)

Badania niekliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje między lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz punkt powyżej „Sok owocowy i napoje zawierające wyciągi roślinne”).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Aliskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów

i śmierć noworodków. Podobnie, jak inne leki działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), aliskiren nie powinien być stosowany w pierwszym trymestrze ciąży ani u kobiet planujących ciążę, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Lekarze przepisujący wszelkie leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym ze stosowaniem tych leków w okresie ciąży. W razie stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, leczenie należy przerwać.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Aliskiren przenikał do mleka karmiących samic szczura. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Aliskiren nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

#### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Rasilez wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że podczas przyjmowania Rasilezu sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do ciężkich działań niepożądanych należą reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, które zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Mogą one wystąpić rzadko (rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów). Najczęstszym działaniem niepożądany jest biegunka.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Aliskiren oceniano pod względem bezpieczeństwa stosowania u ponad 7 800 pacjentów, z których 2 300 było leczonych przez ponad 6 miesięcy, a więcej niż 1 200 było leczonych przez ponad 1 rok. Działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1

|                                                                       |                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                                |
| Rzadko:                                                               | Reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                |
| Często:                                                               | Zawroty głowy                                  |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                                                |
| Częstość nieznana:                                                    | Zawroty głowy <sup>a</sup>                     |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                                |
| Niezbyt często:                                                       | Kołatanie serca, obrzęk obwodowy               |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                |
| Niezbyt często:                                                       | Niedociśnienie                                 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                |
| Niezbyt często:                                                       | Kaszel                                         |
| Częstość nieznana:                                                    | Duszność                                       |

**Zaburzenia żołądka i jelit**

Często: Biegunka  
 Częstość nieznana: Nudności, wymioty

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Nieznana: Zaburzenia czynności wątroby\*, żółtaczka, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby\*\*

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Niezbyt często: Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, świąd, pokrzywka  
 Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy, rumień

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Często: Ból stawów

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Niezbyt często: Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek

**Badania diagnostyczne**

Często: Hiperkaliemia  
 Niezbyt często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych  
 Rzadko: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi  
 Częstość nieznana: Hiponatremia

\*Pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby z objawami klinicznymi i potwierdzone laboratoryjnie bardziej znaczące zaburzenia czynności wątroby.

\*\*W tym zgłoszony po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jeden przypadek 'piorunującej niewydolności wątroby', dla którego nie można wykluczyć związku przyczynowego z aliskirenem.

Opis wybranych działań niepożądanychReakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, z częstością porównywalną do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna (inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB)).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego lub reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i(lub) ARB.

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

### Zaburzenia czynności nerek

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

### Wyniki badań laboratoryjnych

W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem aliskirenu. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym Rasilez nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie triglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

### Hemoglobina i hematokryt

Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procentu). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych leków działających na układ renina-angiotensyna, takich jak inhibitory ACE i ARB.

### Stężenie potasu w surowicy

W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków.

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania aliskirenu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 8-tygodniowym badaniu u 267 pacjentów z nadciśnieniem w wieku od 6 do 17 lat, w większości z nadwagą/otyłych, a następnie w badaniu uzupełniającym z udziałem 208 pacjentów, których leczono przez 52 tygodnie. Przeprowadzono dodatkowe trwające od 52. do 104. tygodnia nieinterwencyjne kontynuacyjne badanie obserwacyjne z udziałem 106 pacjentów (bez zastosowania żadnego badanego leczenia) mające na celu ocenę długookresowego bezpieczeństwa odnośnie wzrostu i rozwoju u dzieci z nadciśnieniem tętniczym (pierwotnym lub wtórnym) w wieku od 6 do 17 lat w punkcie wyjściowym w badaniu głównym, uprzednio leczonych za pomocą aliskirenu. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci były na ogół podobne do tych obserwowanych u osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym. Nie obserwowano ogólnego, klinicznie niekorzystnego wpływu na pacjentów w wieku dziecięcym 6-17 lat po leczeniu aliskirenem powyżej jednego roku, w oparciu o ocenę rozwoju fizycznego u pacjentów z pierwotnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, oraz ocenę rozwoju funkcji neuropsychicznych, dokonywaną wyłącznie u pacjentów z wtórnym nadciśnieniem tętniczym (19 pacjentów: 9 pacjentów uprzednio leczonych aliskirenem i 10 pacjentów uprzednio leczonych enalaprylem) (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Dane dotyczące przedawkowania leku u ludzi są nieliczne. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

## Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały ( $< 2\%$  wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory reniny, kod ATC: C09XA02

#### Mechanizm działania

Aliskiren jest czynnym po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

#### Działanie farmakodynamiczne

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne środki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Aliskiren został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z aliskirenem stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem produktów przeciwnadciśnieniowych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazydem – HCTZ), Rasilez w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego aliskirenem i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, antagonistą wapnia - amlodypiną i beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Aliskiren wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem. U pacjentów, u których nie uzyskano pożądanej reakcji podczas stosowania antagonisty wapnia - amlodypiny, w dawce 5 mg, dodanie aliskirenu w dawce 150 mg spowodowało działanie obniżające ciśnienie krwi, podobne do uzyskanego po zwiększeniu dawki amlodypiny do 10 mg, jednak częstość występowania obrzęku była mniejsza (aliskiren 150 mg/amlodypina 5 mg 2,1% w porównaniu do amlodypiny 10 mg 11,2%).

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazydem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) oraz w bardzo podeszłym wieku (30%  $\geq 75$  lat) aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku. W zbiorczej analizie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, pochodzących z badań klinicznych trwających do 12 miesięcy, nie obserwowano statystycznie znamiennej różnicy w obniżeniu ciśnienia krwi pomiędzy aliskirenem w dawce 300 mg a aliskirenem w dawce 150 mg u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).

U otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie uzyskano pożądanej reakcji podczas stosowania HCTZ w dawce 25 mg, leczenie skojarzone z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało addycyjne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, porównywalne z tym, jakie uzyskano podczas leczenia skojarzonego z irbesartanem w dawce 300 mg lub amlodypiną w dawce 10 mg.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych aliskirenem w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste ( $< 1\%$ ) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory o etiologii niedokrwiennej, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości późnoskurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtarzających się zawałów serca, udarów i nagłego zgonu po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Ostateczne wyniki badania wskazały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,097 na korzyść placebo (przedział ufności 95,4%: 0,987; 1,218, dwustronny p=0,0787). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo (38,2% w porównaniu z 30,3%). W szczególności stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności nerek (14,5% w porównaniu z 12,4%), hiperkaliemii (39,1% w porównaniu z 29,0%), zdarzeń związanych z niedociśnieniem (19,9% w porównaniu z 16,3%) i punktów końcowych związanych z potwierdzonym udarem mózgu (3,4% w porównaniu z 2,7%). Wzrost częstości występowania udaru mózgu był większy u pacjentów z niewydolnością nerek.

Aliskiren w dawce 150 mg (zwiększanej do 300 mg, w przypadku tolerancji) dodany do konwencjonalnej terapii oceniano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 1 639 pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, hospitalizowanych z powodu incydentu ostrej niewydolności serca (stopnia III-IV wg NYHA), którzy w chwili rozpoczęcia badania byli hemodynamicznie stabilni. Pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponowna hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu 6 miesięcy; drugorzędowe punkty końcowe oceniano w ciągu 12 miesięcy.

Badanie wykazało brak korzyści ze stosowania aliskirenu, podawanego dodatkowo do standardowego leczenia ostrej niewydolności serca, oraz zwiększenie ryzyka zdarzeń dotyczących układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą. Wyniki badania wskazywały na nieistotny wpływ aliskirenu przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% przedział ufności: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren w porównaniu z placebo). Zgłaszano różne skutki leczenia aliskirenem w odniesieniu do ogólnej śmiertelności w ciągu 12 miesięcy, zależnie od występowania lub braku cukrzycy. W podgrupie pacjentów z cukrzycą współczynnik ryzyka wynosił 1,64 na korzyść placebo (95% przedział ufności: 1,15-2,33), natomiast współczynnik ryzyka w podgrupie pacjentów bez cukrzycy wynosił 0,69 na korzyść aliskirenu (95% przedział ufności: 0,50-0,94); wartość p dla interakcji = 0,0003. W grupie aliskirenu obserwowano zwiększenie częstości występowania hiperkaliemii (20,9% w porównaniu z 17,5%), zaburzeń czynności nerek/niewydolności nerek (16,6% w porównaniu z 12,1%) oraz hipotensji (17,1% w porównaniu z 12,6%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i częstość ta była większa u pacjentów z cukrzycą.

Aliskiren oceniano pod względem korzystnego wpływu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych w randomizowanym badaniu kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 7064 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, spośród których u 62% występowało nadciśnienie w wywiadzie. Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca.

W badaniu tym aliskiren podawany w docelowej dawce 300 mg porównywano z enalaprylem podawanym w docelowej dawce 20 mg, gdy leki te dołączano do standardowego leczenia zawierającego beta-adrenolityk (i antagonistę receptora mineralokortykoidowego u 37% pacjentów) oraz lek moczopędny podawany w razie potrzeby. W badaniu oceniano także leczenie skojarzone aliskirenem i enalaprylem. Średni czas trwania obserwacji wyniósł 3,5 roku. Ostateczne wyniki badania nie wykazały statystycznie, że aliskiren był nie gorszy od enalaprylu w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jednak zasadniczo nie było różnicy w obserwowanych odsetkach częstości występowania pomiędzy aliskirenem a enalaprylem (współczynnik ryzyka 0,99 przy 95% przedziale ufności: 0,90-1,10). Nie odnotowano istotnej korzyści w związku z dodaniem aliskirenu do leczenia enalaprylem (pierwszorzędowy punkt końcowy: współczynnik ryzyka 0,93 przy 95% przedziale ufności: 0,85-1,03;  $p=0,1724$ , leczenie skojarzone w por. z enalaprylem). Skutki leczenia były podobne u pacjentów z cukrzycą i z niewydolnością nerek. Częstość występowania potwierdzonego udaru nie różniła się istotnie pomiędzy grupami leczonymi aliskirenem a enalaprylem (4,4% w por. z 4,0%; HR 1,12; 95% CI 0,848; 1,485) lub pomiędzy grupami otrzymującymi leczenie skojarzone a leczenie enalaprylem (3,7% w por. z 4,0%; HR 0,93; 95% CI 0,697; 1,251). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych miała tendencję wzrostową u pacjentów z cukrzycą lub z GFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc. lub w wieku  $\geq 65$  lat; jednak nie było różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi aliskirenem a pacjentami leczonymi enalaprylem.

Częstość występowania pewnych zdarzeń niepożądanych była podobna w grupach otrzymujących aliskiren i grupach otrzymujących enalapryl, natomiast obserwowano zwiększoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych po leczeniu skojarzonym aliskirenem i enalaprylem: hiperkaliemii (21,4%, 13,2% i 15,9%, odpowiednio dla leczenia skojarzonego, aliskirenu i enalaprylu); zaburzeń czynności nerek/niewydolności nerek (23,2%, 17,4% i 18,7%) oraz zdarzeń związanych z hipotensją (27,0%, 22,3% i 22,4%).

Odnotowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania omdleń w grupie otrzymującej leczenie skojarzone aliskirenem i enalaprylem w porównaniu z leczeniem enalaprylem w całej populacji badania (4,2% w por. z 2,8%; RR 1,51, 95% CI 1,11-2,05) oraz w podgrupach z niewydolnością serca klasy I/II wg NYHA (4,9% w por. z 3,0%; RR 1,62, 95% CI 1,14-2,29).

Częstość występowania migotania przedsionków wyniosła 11,1%, 13,3% i 11,0% odpowiednio w grupie otrzymującej leczenie skojarzone, aliskiren i enalapryl.

Odnotowano również statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania niewydolności serca i udaru niedokrwiennego w przypadku leczenia aliskirenem w porównaniu z leczeniem enalaprylem u pacjentów z nadciśnieniem klasy I/II wg NYHA oraz zwiększenie częstości występowania przewlekłej niewydolności serca i dodatkowych skrózców komorowych u pacjentów z nadciśnieniem klasy III/IV wg NYHA. W leczeniu skojarzonym aliskirenem i enalaprylem odnotowano statystycznie istotne różnice w częstości występowania duszniczy bolesnej, w porównaniu do leczenia enalaprylem.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w wynikach dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem w wywiadzie i przewlekłą niewydolnością serca klasy I-II, w porównaniu z całą populacją badania.

#### Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

#### Dzieci i młodzież

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 8-tygodniowym badaniu z aliskirenem podawanym w monoterapii (3 grupy dawkowania wg kategorii wagowej  $\geq 20$  kg do  $<50$  kg;  $\geq 50$  kg do  $<80$  kg;  $\geq 80$  kg do  $\leq 150$  kg]: dawka niska 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg];

średnia 37,5/75/150 mg [0,75-188 mg/kg]; i wysoka 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], z szerokim zakresem dawek pomiędzy grupami dawek niskich, średnich i wysokich [1:6:24] u 267 pacjentów z nadciśnieniem, w wieku dziecięcym od 6 do 17 lat, w większości z nadwagą/otyłych, aliskiren obniżył ciśnienie krwi mierzone w trakcie wizyt jak i ciśnienie mierzone samodzielnie przez pacjenta w domu w sposób zależny od dawki, w trakcie 4-tygodniowej, początkowej fazy ustalania dawki leku (faza 1 badania). Jednak w kolejnych 4 tygodniach fazy badania dotyczącej odstawiania (faza 2), efekt działania w grupie przyjmującej aliskiren pokrywał się z efektem obserwowanym u pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy placebo we wszystkich przedziałach dawek (niska,  $p=0,8894$ ; średnia,  $p=0,9511$ ; wysoka,  $p=0,0563$ ). Średnia różnica pomiędzy aliskirenem a placebo dla grupy z niską i średnią dawką wyniosła  $<0,2$  mmHg. Leczenie aliskirenem było dobrze tolerowane w tym badaniu.

Badanie to było kontynuowane jako 52-tygodniowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie, prowadzone w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności aliskirenu w porównaniu z enalaprylem u 208 pacjentów z nadciśnieniem, w wieku dziecięcym od 6 do 17 lat (w chwili rozpoczynania poprzedniego badania). W każdej grupie dawkę początkową dobierano w zależności od masy ciała ustalając trzy kategorie:  $\geq 20$  do  $<50$  kg,  $\geq 50$  do  $<80$  kg i  $\geq 80$  do  $\leq 150$  kg. Dawki początkowe aliskirenu wyniosły 37,5/75/150 mg odpowiednio w grupie małej, średniej i dużej masy ciała. Dawki początkowe enalaprylu wyniosły 2,5/5/10 mg odpowiednio w grupie małej, średniej i dużej masy ciała. Możliwa była opcja zwiększenia odpowiedniej dawki leku badanego do kolejnej najwyższej dawki w oparciu o masę ciała poprzez podwojenie dawki w każdym z dwóch dozwolonych schematów zwiększania dawki, do 600 mg (najwyższa zbadana dawka u pacjentów dorosłych) w przypadku aliskirenu oraz 40 mg w przypadku enalaprylu w grupie wagowej  $\geq 80$  do  $\leq 150$  kg, jeśli istniała kliniczna konieczność kontrolowania średniego skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej (tj. średnie skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej (msSBP) powinno mieścić się poniżej 90-tego centyla dla wieku, płci i wzrostu). Ogółem, średni wiek pacjentów wyniósł 11,8 lat, przy czym 48,6% pacjentów należało do grupy wiekowej 6-11 lat, a 51,4% - do grupy wiekowej 12-17 lat. Średnia masa ciała wynosiła 68,0 kg, przy czym u 57,7% pacjentów BMI był większy lub równy 95-temu centylowi dla wieku i płci. Pod koniec tego badania kontynuacji, zmiany w msSBP względem stanu wyjściowego były podobne w grupie aliskirenu jak w grupie enalaprylu ( $-7,63$  mmHg w por. z  $-7,94$  mmHg) w pełnej analizowanej grupie. Jednak istotność badań oceniających przynajmniej taką samą skuteczność (*non-inferiority*) nie utrzymała się, gdy analizę przeprowadzono na populacji zgodnej z protokołem, w której zmiana średniej najmniejszych kwadratów w msSBP od wartości wyjściowych wyniosła  $-7,84$  mmHg w przypadku aliskirenu i  $-9,04$  mmHg w przypadku enalaprylu. Ponadto, z uwagi na możliwość zwiększania dawki w razie medycznej konieczności kontrolowania msSBP, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących właściwego dawkowania aliskirenu u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat.

Po pierwszym 52-tygodniowym badaniu kontynuacyjnym kwalifikujący się pacjenci, zarówno chłopcy, jak i dziewczynki, w wieku od 6 do 17 lat z pierwotnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym zostali włączeni do trwającego od 52. do 104. tygodnia nieinterwencyjnego kontynuacyjnego badania obserwacyjnego, bez zastosowania leczenia, mającego na celu ocenę długookresowego wpływu na wzrost i rozwój dzieci, w oparciu o pomiary wzrostu i masy ciała, z dodatkowymi ocenami funkcji neuropoznawczych i ocenami czynności nerek jako kontrolnymi pomiarami przeprowadzanymi wyłącznie u pacjentów z wtórnym nadciśnieniem tętniczym (19 pacjentów: 9 pacjentów uprzednio leczonych aliskirenem i 10 pacjentów uprzednio leczonych enalaprylem).

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w średnich zmianach we wzroście, masie ciała lub wskaźniku BMI pomiędzy grupami leczenia w okresie od punktu wyjściowego do wizyty 18 w ramach oceny długookresowej (tydzień 104) (główna analiza).

U pacjentów po tygodniu 104 (na wizycie 19 w ramach oceny długookresowej [tydzień 156]) odnotowano długookresowe średnie obniżenie względem punktu wyjściowego w wartościach wzrostu i wskaźnika BMI w obu grupach leczenia, z w niewielkim stopniu znaczniejszym obniżeniem wartości w przypadku grupy przyjmującej aliskiren w porównaniu do grupy przyjmującej enalapryl.

Odnotowano wyższe długookresowe średnie zwiększenie względem punktu wyjściowego w zakresie wzrostu po tygodniu 104 (na wizycie 19 w ramach oceny długookresowej [tydzień 156], pacjenci z wtórnym nadciśnieniem tętniczym) w porównaniu do zwiększenia wartości zaobserwowanego po tygodniu 52 (na wizycie 18 w ramach oceny długookresowej [tydzień 104], pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), co jest oczekiwane u rozwijających się dzieci.

Wyniki ocen funkcji neuropoznawczych wykazały pewną poprawę w większości wyników testów, bez znaczącej różnicy pomiędzy grupami leczenia.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań aliskirenu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają  $C_{max}$  o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. W stanie stacjonarnym posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają  $C_{max}$  o 76% a pole pod krzywą  $AUC_{0-\tau}$  o 67% u pacjentów z nadciśnieniem. Skuteczność aliskirenu była podobna podczas przyjmowania z lekkim posiłkiem i na czczo. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są o około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

### Transportery

W badaniach przedklinicznych MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) był głównym składnikiem układu transporterów odpowiedzialnego za wchłanianie jelitowe i wydzielanie aliskirenu przez drogi żółciowe.

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

### Metabolizm

Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4.

### Eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalane z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

### Liniowość lub nielineowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i  $C_{max}$ . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano

mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

### Charakterystyka u pacjentów

Aliskiren jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

### Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i  $C_{\max}$  aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej w leczeniu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tempo przesączania kłębuszkowego (GFR)  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości  $C_{\max}$  wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

### Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Pole powierzchni pod krzywą AUC jest o 50% większe u osób w podeszłym wieku ( $>65$  lat) niż u osób młodych. Płeć, masa ciała, przynależność do grupy etnicznej nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę aliskirenu.

### Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym stosowania aliskirenu u 39 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6 do 17 lat, którym podawano aliskiren w dawce 2 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci granulek (3,125 mg/tabletkę), parametry farmakokinetyczne były podobne do tych u dorosłych. Wyniki tego badania nie sugerowały, aby wiek, masa ciała lub płeć miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

W 8-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z aliskirenem stosowanym w monoterapii u 267 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku dziecięcym od 6 do 17 lat, w większości z nadwagą/otyłymi, minimalne stężenia aliskirenu na czczo w 28. dniu były porównywalne do obserwowanych w innych badaniach zarówno u dorosłych, jak i dzieci, przy zastosowaniu zbliżonych dawek aliskirenu (patrz punkt 5.1).

Wyniki badania MDR1 w ludzkich tkankach in vitro wskazywały, że dojrzewanie transporterów MDR1 (P-gp) było zależne od wieku i rodzaju tkanki. Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą w odniesieniu do ekspresji mRNA (maksymalnie 600-krotność). Ekspresja mRNA

MDR1 w wątrobie była statystycznie znamiennejnie mniejsza w próbkach pobranych od płodów, noworodków i niemowląt w wieku do 23 miesięcy.

Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość. Istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem MDR1 (P-gp) (patrz punkt „Transportery” wyżej oraz punkt 4.2, 4.4 i 5.3).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa z użyciem aliskirenu nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania miejscowych podrażnień (w przewodzie pokarmowym) lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

W 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych nie stwierdzono działania rakotwórczego. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne.

Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu (miejscowo w przewodzie pokarmowym), margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*.

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5 krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

#### Badania na młodych zwierzętach

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na 8-dniowych szczurach, podawanie aliskirenu w dawce 100 mg/kg mc./dobę i 300 mg/kg mc./dobę (2,3- i 6,8-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) wiązało się z dużą śmiertelnością i ciężką zachorowalnością. W kolejnym badaniu toksyczności na 14-dniowych szczurach, podawanie aliskirenu w dawce 300 mg/kg mc./dobę (8,5-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) wiązało się ze śmiertelnością odległą. AUC aliskirenu u szczurów 8-dniowych było ponad >400-krotnie większe niż u szczurów dorosłych. Wyniki badania mechanizmu wykazały, że ekspresja genu MDR1 (P-gp) u młodych szczurów była istotnie mniejsza w porównaniu ze szczurami dorosłymi. Wzrost AUC aliskirenu u młodych szczurów wydaje się wynikać głównie z braku dojrzewania P-gp w przewodzie pokarmowym. Dlatego istnieje ryzyko wystąpienia nadmiernej ekspozycji na aliskiren u pacjentów w wieku dziecięcym, z niedojrzałym systemem wyrzutu MDR1 (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Krospowidon, typ A  
Magnezu stearynian  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon K-30  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Hypromeloza, typ 2910 (3 mPa·s)  
Makrogol 4000  
Talk  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Rasilez 150 mg tabletki powlekane

Blistry z PCV/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 98 tabletek.

Opakowanie jednostkowe zawierające 56x1 tabletek w perforowanych blisterach podzielnych na dawki pojedyncze.

Opakowania zbiorcze zawierające 280 (20x14) tabletek.

Opakowania zbiorcze zawierające 98 (2x49x1) tabletek w perforowanych blisterach podzielnych na dawki pojedyncze.

#### Rasilez 300 mg tabletki powlekane

Blistry z PCV/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 98 tabletek.

Opakowania jednostkowe zawierające 56x1 tabletek w perforowanych blisterach podzielnych na dawki pojedyncze.

Opakowania zbiorcze zawierające 98 (2x49x1) tabletek w perforowanych blisterach podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Rasilez 150 mg tabletki powlekane  
EU/1/07/405/021 030

Rasilez 300 mg tabletki powlekane  
EU/1/07/405/031 040

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2007  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

#### **A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

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

#### **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

#### **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

#### **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO ZAWIERAJĄCEGO  
BLISTRY PCTFE/PVC****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasilez 150 mg tabletki powlekane  
aliskiren

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
50 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
56 x 1 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**BLISTER (KALENDARZOWY)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasilez 150 mg tabletki powlekane  
aliskiren

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Noden Pharma DAC

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PCTFE/PVC**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasilez 150 mg tabletki powlekane  
aliskiren

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.  
49 x 1 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |                                  |
|-----------------|----------------------------------|
| EU/1/07/405/029 | 98 tabletek powlekanych (2x49x1) |
| EU/1/07/405/030 | 280 tabletek powlekanych (20x14) |

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez 150 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PCTFE/PVC****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasilez 150 mg tabletki powlekane  
aliskiren

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14)  
Opakowanie zbiorcze: 98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1)

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |                                  |
|-----------------|----------------------------------|
| EU/1/07/405/029 | 98 tabletek powlekanych (2x49x1) |
| EU/1/07/405/030 | 280 tabletek powlekanych (20x14) |

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO ZAWIERAJĄCEGO  
BLISTRY PCTFE/PVC****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasilez 300 mg tabletki powlekane  
Aliskiren

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
50 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
56 x 1 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez 300 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**BLISTER (KALENDARZOWY)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasilez 300 mg tabletki powlekane  
aliskiren

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Noden Pharma DAC

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PCTFE/PVC**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasilez 300 mg tabletki powlekane  
aliskiren

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.  
49 x 1 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |                                  |
|-----------------|----------------------------------|
| EU/1/07/405/039 | 98 tabletek powlekanych (2x49x1) |
| EU/1/07/405/040 | 280 tabletek powlekanych (20x14) |

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez 300 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PCTFE/PVC****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasilez 300 mg tabletki powlekane  
aliskiren

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14)  
Opakowanie zbiorcze: 98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1)

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |                                  |
|-----------------|----------------------------------|
| EU/1/07/405/039 | 98 tabletek powlekanych (2x49x1) |
| EU/1/07/405/040 | 280 tabletek powlekanych (20x14) |

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez 300 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Rasilez 150 mg tabletki powlekane**

**Rasilez 300 mg tabletki powlekane**

aliskiren

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Rasilez i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasilez
3. Jak stosować lek Rasilez
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasilez
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Rasilez i w jakim celu się go stosuje**

Ten lek zawiera substancję czynną zwaną aliskirenem. Aliskiren należy do grupy leków zwanych inhibitorami reniny. Inhibitory reniny zmniejszają ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń, co zwiększa ciśnienie tętnicze krwi. Zmniejszenie ilości angiotensyny II powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Pomaga to obniżyć wysokie ciśnienie tętnicze krwi u dorosłych pacjentów. Wysokie ciśnienie tętnicze krwi zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasilez**

#### **Kiedy nie stosować leku Rasilez**

- jeśli pacjent ma uczulenie na aliskiren lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpiły następujące postaci obrzęku naczynioruchowego (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka):
  - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu;
  - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny;
  - obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie.
- w czasie ostatnich 6 miesięcy ciąży lub jeśli pacjentka karmi piersią, patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”.
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę (lek stosowany w przypadku przeszczepów w celu zapobieżenia odrzuceniu narządu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry), itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych) lub chinidynę (lek stosowany w celu leczenia zaburzeń rytmu serca).

- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem z jednej z poniższych grup leków obniżających ciśnienie krwi:
  - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
  - antagoniści receptora angiotensyny II, jak: walsartan, telmisartan, irbesartan.
- jeśli pacjent ma poniżej 2 lata.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rasilez należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli pacjent przyjmuje jeden z poniższych leków, stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
  - antagonist receptoru angiotensyny II, jak: walsartan, telmisartan, irbesartan.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy ten lek jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta.
- jeśli u pacjenta wystąpił już obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub przełykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie tego leku i skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń zaopatrujących jedną lub obydwa nerki).
- jeśli u pacjenta występuje ciężka zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w której serce nie jest w stanie dostarczyć wystarczającej ilości krwi do organizmu).

Jeśli u pacjenta występuje ciężka, uporczywa biegunka, należy przerwać przyjmowanie leku Rasilez.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także punkt „Kiedy nie stosować leku Rasilez”.

### **Dzieci i młodzież**

Tego leku nie wolno stosować u niemowląt w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat. Lek nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat i nie jest zalecany u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat. Uzasadnione jest to faktem, że nie dysponuje się danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego leku w tej populacji.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa aliskirenu u starszych pacjentów w wieku powyżej 65 lat wynosi 150 mg. U większości pacjentów w wieku 65 lat i starszych, stosowanie leku Rasilez w dawce 300 mg nie powoduje dodatkowych korzyści w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z dawką 150 mg.

### **Lek Rasilez a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Lekarz prowadzący może być zmuszony do zmiany dawki i (lub) zastosowania innych środków ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki, które zwiększają ilość potasu we krwi, w tym leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu.
- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu.
- antagonistę receptora angiotensyny II lub inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (patrz punkty „Kiedy nie stosować leku Rasilez” i „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.

- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu duszniczy bolesnej.
- określony rodzaj leków przeciwbólowych nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

### **Stosowanie leku Rasilez z jedzeniem i piciem**

Lek ten należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem lub bez posiłku, najlepiej codziennie o tej samej porze. Należy unikać przyjmowania tego leku razem z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe), jako że mogłoby to obniżyć skuteczność działania leku.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### Ciąża

Nie należy przyjmować tego leku w ciąży (patrz punkt „Kiedy nie należy stosować leku Rasilez”). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania tego leku, powinna natychmiast przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem. Gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania tego leku przed planowaną ciążą i zaleci inny lek zamiast tego leku. Nie zaleca się stosowania tego leku we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

#### Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Tego leku nie zaleca się podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w okresie karmienia noworodków i wcześniaków.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W czasie stosowania leku pacjenci mogą odczuwać zawroty głowy, które mogą zaburzać zdolność koncentracji. Przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub wykonywania innych czynności wymagających koncentracji uwagi należy upewnić się, że zna się swoją reakcję na działanie tego leku.

## **3. Jak stosować lek Rasilez**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie normalnie. Ważne, by przyjmować ten lek dokładnie według wskazań lekarza, co pozwoli uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku Rasilez wynosi jedną tabletkę o mocy 150 mg raz na dobę. Działanie leku polegające na obniżeniu ciśnienia tętniczego krwi utrzymuje się w ciągu dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa aliskirenu u starszych pacjentów wynosi 150 mg. U większości pacjentów w wieku 65 lat i starszych stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg nie powoduje dodatkowych korzyści w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z dawką 150 mg.

Lekarz może przepisać większą dawkę leku, jedną tabletkę o mocy 300 mg raz na dobę, w zależności od reakcji na leczenie. Lekarz może przepisać ten lek razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

### **Sposób podawania**

Należy połykać tabletki w całości popijając niewielką ilością wody. Lek ten należy zażywać raz na dobę zawsze z posiłkiem lub zawsze bez posiłku, najlepiej codziennie o tej samej porze. Należy ustalić dogodny plan dnia, tak aby codziennie przyjmować lek w ten sam sposób, regularnie względem pory posiłków. Należy unikać przyjmowania tego leku razem z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe). W czasie leczenia lekarz może dostosować dawkę leku w zależności od ciśnienia krwi.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasilez**

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek tego leku, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Pacjent może wymagać pomocy medycznej.

### **Pominięcie zastosowania leku Rasilez**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę tego leku, powinien przyjąć ją natychmiast, gdy sobie przypomni, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie (częstość nieznana):**

U kilku pacjentów wystąpiły następujące ciężkie działania niepożądane. **Jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:**

- Ciężka reakcja alergiczna z objawami takimi jak wysypka, świąd, obrzęk twarzy, ust lub języka, trudności w oddychaniu, zawroty głowy.

### **Możliwe działania niepożądane:**

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób): biegunka, ból stawów, wysokie stężenie potasu we krwi, zawroty głowy.

Niezbyst często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób): wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”), zaburzenia nerek w tym ostra niewydolność nerek (znacznie zmniejszone wytwarzanie moczu), obrzęk rąk, kostek lub stóp (obrzęk obwodowy), ciężkie reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka i (lub) zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej – zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na ustach, w okolicy oka lub jamy ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka), niskie ciśnienie tętnicze krwi, kołatanie serca, kaszel, świąd, swędząca wysypka (pokrzywka), zwiększony poziom enzymów wątrobowych.

Rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 osób): zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi (niedokrwistość), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zaczerwienienie skóry (rumień).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): uczucie wirowania, niskie stężenie sodu we krwi, skrócenie oddechu, nudności, wymioty, objawy zaburzeń czynności wątroby (nudności, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu lub żółknięcie skóry i oczu).

**Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczne zaprzestanie stosowania produktu Rasilez.**

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać

bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Rasilez

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera Rasilez

- Substancją czynną leku jest aliskiren (w postaci hemifumaranu).

### Rasilez 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), a Rasilez 300 mg tabletki. Pozostałe składniki to: krospowidon typu A, hypromeloza typu 2910 (3 mPa s), magnezu stearynian, makrogol 4000, celuloza mikrokrystaliczna, powidon K-30, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czarny (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172).

### Rasilez 300 mg tabletki powlekane

- Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu). Pozostałe składniki to: krospowidon typu A, hypromeloza typu 2910 (3 mPa s), magnezu stearynian, makrogol 4000, celuloza mikrokrystaliczna, powidon K-30, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czarny (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172).

### Jak wygląda Rasilez i co zawiera opakowanie

Rasilez 150 mg tabletki powlekane ma postać jasnoróżowych, obustronnie wypukłych, okrągłych tabletek z oznakowaniem „IL” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Rasilez 300 mg tabletki powlekane ma postać jasnoczerwonych, obustronnie wypukłych, owalnych tabletek z oznakowaniem „IU” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Rasilez 150 mg tabletki powlekane jest dostępny w następujących opakowaniach:

- Opakowaniach jednostkowych zawierających 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 98 tabletek
- Opakowaniach jednostkowych zawierających 56x1 tabletek w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze
- Opakowaniach zbiorczych zawierających 280 (20x14) tabletek
- Opakowaniach zbiorczych zawierających 98 (2x49x1) tabletek w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze

Rasilez 300 mg tabletki powlekane jest dostępny w następujących opakowaniach:

- Opakowaniach jednostkowych zawierających 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 98 tabletek
- Opakowaniach jednostkowych zawierających 56x1 tabletek w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze
- Opakowaniach zbiorczych zawierających 280 (20x14) tabletek

- Opakowaniach zbiorczych zawierających 98 (2x49x1) tabletek w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: 02/2023**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>