

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilez 150 mg comprimate filmate
Rasilez 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rasilez 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat).

Rasilez 300 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Rasilez 150 mg comprimate filmate

Comprimat rotund, biconvex, de culoare roz deschis, inscripționat cu „IL” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

Rasilez 300 mg comprimate filmate

Comprimat oval, biconvex, de culoare roșu deschis, inscripționat cu „IU” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Rasilez este de 150 mg o dată pe zi. La pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută la 300 mg o dată pe zi.

Efectul antihipertensiv este prezent în mod substanțial (85-90%) în decurs de două săptămâni după începerea tratamentului cu o doză de 150 mg o dată pe zi.

Rasilez poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive, cu excepția utilizării în asociere cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rată de filtrare glomerulară (RFG) < 60 ml/minut și 1,73 m²) (vezi pct 4.3, 4.4 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Aliskiren nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut și 1,73 m²).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă (vezi pct. 5.2).

Pacienții vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste

Doza inițială recomandată de aliskiren la pacienții vârstnici este de 150 mg. Nu se observă nicio reducere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale în urma creșterii dozei la 300 mg la majoritatea pacienților vârstnici.

Copii și adolescenți

Rasilez este contraindicat la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și sub 2 ani. Rasilez nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 6 ani, date fiind aspectele privind siguranța determinate de posibila supraexpunere la aliskiren (vezi pct. 4.3, 4.4, 5.2 și 5.3). Siguranța și eficacitatea Rasilez la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 până la 17 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Utilizarea Rasilez nu este recomandată la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Rasilez trebuie administrat întotdeauna cu sau întotdeauna fără alimente, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Pacienții trebuie să stabilească un program zilnic convenabil pentru administrarea medicamentului și să respecte un program de administrare al meselor constant. Trebuie evitată administrarea concomitentă cu suc de fructe și/sau cu băuturi conținând extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante) (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi inhibitori foarte potenți ai glicoproteinei P (gp-P) și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă a Rasilez cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un blocant al receptorilor de angiotensină II (BRA) este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/minut și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Copii cu vârsta între 0 și sub 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.3).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Rasilez trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă gravă (clasa funcțională III-IV New York Heart Association [NYHA]) (vezi pct. 5.1).

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid sau

torasemid (vezi pct. 4.5).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La persoanele susceptibile, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost combinate medicamente care afectează acest sistem (vezi pct. 5.1). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a aliskirenului cu un IECA sau un BRA. Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Risc de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice

Hipotensiunea arterială simptomatică poate apărea după inițierea tratamentului cu aliskiren în următoarele cazuri:

- Pacienți cu depleție lichidiană marcată sau pacienți cu depleție sodică (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice) sau
- Utilizarea concomitentă a aliskiren cu alți agenți care acționează asupra SRAA.

Depleția lichidiană sau sodică trebuie corectată înainte de administrarea Rasilez sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală.

Insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice, nu s-a investigat aliskiren la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatininemie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau valoarea estimată a RFG $< 30 \text{ ml/minut}$ și $1,73 \text{ m}^2$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipotensiune arterială renovasculară. Acesta nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG $< 30 \text{ ml/minut}$ și $1,73 \text{ m}^2$).

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, este necesară prudență la administrarea de aliskiren în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum ar fi hipovolemie (de exemplu din cauza hemoragiei, diareei severe prelungite, vărsăturilor prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

În cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi exacerbate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea aliskiren la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic. Cu toate acestea, există un risc crescut de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută, când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții anafilactice și angioedem

Au fost observate reacții anafilactice în timpul tratamentului cu aliskiren în cadrul experienței de după

punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocanți ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu observațional efectuat după punerea pe piață, administrarea concomitentă a aliskirenului cu IECA sau BRA a fost asociată cu riscul crescut de apariție a angioedemului. Mecanismul acestui efect nu a fost stabilit. În general, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin asocierea aliskirenului cu un IECA sau un BRA (vezi pct. „Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)” de mai sus și pct. 4.5 și 4.8).

Este necesară o atenție deosebită la pacienții cu predispoziție spre hipersensibilitate.

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct.4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apar reacții anafilactice sau angioedem, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. Pacienților trebuie să li se solicite să raporteze medicului orice semne care sugerează reacții alergice, mai ales dificultate la respirație sau înghițire, umflare a feței, extremităților, ochilor, buzelor sau limbii. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalină. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii.

Copii și adolescenți

Aliskiren este un substrat al *glicoproteinei P* (P-gp). Există posibilitatea unei supraexpunerii la aliskiren la copiii care au un sistem imatur al transportorilor P-gp. Nu poate fi determinată vârsta la care sistemul de transportori este maturizat (vezi pct. 5.2 și 5.3). Prin urmare, Rasilez este contraindicat la copiii cu vârsta între 0 și sub 2 ani și nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta între 2 și sub 6 ani (vezi pct. 4.2 și 4.3). Siguranța și eficacitatea aliskirenului la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3)

Inhibitori potenți ai P-gp

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește C_{max} a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazol (100 mg) crește ASC și C_{max} ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a aliskiren și a inhibitorilor potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nerecomandată

Suc de fructe și băuturi care conțin extracte din plante

Consumul de suc de fructe împreună cu aliskiren a determinat o scădere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă a sucului de grepfrut cu aliskiren 150 mg a determinat o scădere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a determinat o scădere cu 38% a ASC a aliskirenului. Administrarea concomitentă a sucului de portocale sau mere cu aliskiren 150 mg a dus la o scădere cu 62% a ASC a aliskiren, respectiv la o scădere cu 63% a ASC a aliskiren. Această scădere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic de către componentele sucului de fructe la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, sucul de fructe nu trebuie consumat împreună cu aliskiren. Efectul băuturilor care conțin extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante) asupra absorbției aliskirenului nu a fost investigat. Cu toate acestea, compușii care pot inhiba captarea aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic sunt frecvent prezenți în fructe, legume și multe alte produse din plante. Prin urmare, băuturile care conțin extracte din plante, inclusiv ceaiurile din plante nu trebuie administrate împreună cu aliskiren (vezi pct. 4.2).

Blocarea dublă a SRAA la administrarea aliskiren, BRA sau IECA

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a IECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Este necesară precauție la administrarea concomitentă

Interacțiuni cu glicoproteina P

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren (vezi pct. 5.2). În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a scăzut biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskiren. Cu toate că acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatică. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

Inhibitori moderați ai P-gp

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a determinat o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatică ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studii clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol crește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

Medicamente care influențează concentrațiile plasmatică ale potasiului

Administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile serice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică ale potasiului. Dacă este considerată necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația serică a potasiului, se recomandă monitorizarea de rutină a concentrației serice a potasiului.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. La unii pacienți cu disfuncție renală (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskirenul administrat concomitent cu AINS poate determina o deteriorare și mai marcată a funcției renale, ducând inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, în cazul utilizării concomitente de Rasilez cu un AINS este necesară prudență, în special la pacienți vârstnici.

Furosemid și torasemid

Administrarea orală concomitentă de aliskiren și furosemid nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii aliskirenului, dar a scăzut expunerea la furosemid cu 20-30% (efectul aliskirenului asupra furosemidului administrat intramuscular sau intravenos nu a fost investigat). După administrarea mai multor doze de furosemid (60 mg/zi) administrat concomitent cu aliskiren (300 mg/zi) la pacienții cu insuficiență cardiacă, eliminarea sodiului prin urină și volumul de urină au fost scăzute în primele 4 ore cu 31%, respectiv 24%, comparativ cu furosemid administrat în monoterapie. Masa corporală medie a pacienților tratați concomitent cu furosemid și aliskiren 300 mg (84,6 kg) a fost mai mare decât masa corporală a pacienților tratați cu furosemid în monoterapie (83,4 kg). Au fost observate mici modificări ale farmacocineticii furosemidului la administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg/zi.

Datele clinice disponibile nu au evidențiat faptul că au fost administrate doze mai mari de torasemid după administrarea concomitentă cu aliskiren. Se cunoaște că eliminarea torasemidului pe cale renală este mediată de transportori ai anionilor organici (OAT). Aliskiren este eliminat într-o măsură minimă pe cale renală și numai 0,6% din doza de aliskiren este recuperată în urină după administrarea orală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că aliskirenul este un substrat al polipeptidei 1A2 (OATP1A2) transportoare de anioni organici (vezi pct. „Inhibitorii polipeptidei (OATP) transportoare de anioni organici” de mai jos), aliskirenul are potențialul de a reduce expunerea plasmatică la torasemid printr-o interferență cu procesul de absorbție.

Prin urmare, la pacienții tratați concomitent cu aliskiren și furosemid sau torasemid cu administrare orală, se recomandă monitorizarea efectelor furosemidului sau torasemidului la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid sau torasemid sau aliskiren pentru a evita modificări ale volumului lichidului extracelular și eventuale situații de supraîncărcare lichidiană (vezi pct. 4.4).

Warfarină

Nu au fost evaluate efectele aliskiren asupra farmacocineticii warfarinei.

Interacțiuni cu alimente

Cu toate că s-a demonstrat că mesele (cu un conținut scăzut sau crescut de lipide) scad considerabil absorbția aliskiren, eficacitatea aliskirenului s-a dovedit similară când a fost administrat cu o masă ușoară sau fără alimente (vezi pct. 4.2). Datele clinice disponibile nu sugerează niciun efect aditiv al diverselor tipuri de alimente și/sau băuturi, cu toate acestea potențialul unei biodisponibilități scăzute a aliskirenului din cauza acestui efect aditiv nu a fost studiat și, prin urmare, nu poate fi exclus.

Interacțiune farmacocinetică cu alte medicamente

Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat și hidroclorotiazidă. Nu s-au identificat interacțiuni.

Administrarea concomitentă de aliskiren cu metformin (↓28%), amlodipină (↑29%) sau cimetidină (↑19%) a determinat la modificări ale C_{max} sau ASC ale Rasilez între 20% și 30%. În cazul administrării concomitente cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale Rasilez au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de Rasilez nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de Rasilez sau a acestor medicamente administrate concomitent.

Biodisponibilitatea digoxinei și verapamilului poate fi ușor scăzută de către Rasilez.

Interacțiuni cu CYP450

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni determinate de efectul inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Cu toate acestea, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi și alte referințe privind P-gp la pct. 4.5).

Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%. În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității Rasilez. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea Rasilez.

Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP)

Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi pct. „Suc de fructe și băuturi care conțin extracte din plante”).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la femeile gravide. Aliskiren nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra SRAA au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Similar oricărui medicament care acționează direct asupra SRAA, aliskiren nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină sau de către femeile care intenționează să rămână gravide și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). Personalul medical care prescrie orice substanță care acționează asupra SRAA trebuie să sfătuiască femeile cu potențial fertil în legătură cu posibilul risc al acestor substanțe în timpul sarcinii. Dacă se diagnostichează sarcina în timpul tratamentului, administrarea tratamentului trebuie, în consecință, întreruptă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aliskiren/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Aliskiren a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Aliskiren nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rasilez are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul administrării Rasilez, ocazional poate apărea amețea sau somnolență.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave includ reacție anafilactică și angioedem care au fost raportate în experiența de după punerea pe piață și care pot apărea rar (mai puțin de 1 caz la 1000 de pacienți). Cea mai frecventă reacție adversă la medicament este diareea.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Siguranța Rasilez a fost evaluată la peste 7800 pacienți, între care mai mult de 2300 tratați timp de peste 6 luni, și mai mult de 1200, timp de peste 1 an. Reacțiile adverse sunt ordonate în funcție de frecvență, cele mai frecvente primele, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1

Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții anafilactice, reacții de hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Amețeli
Tulburări acustice și vestibulare	
Cu frecvență necunoscută:	Vertij
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații, edem periferic
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente:	Tuse
Cu frecvență necunoscută:	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Diaree
Cu frecvență necunoscută:	Greață, vărsături
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută:	Tulburare hepatică*, icter, hepatită, insuficiență hepatică**
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (NET) și reacții la nivelul mucoasei bucale, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie
Rare:	Angioedem, eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală acută, insuficiență renală
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Hiperkaliemie
Mai puțin frecvente:	Valori crescute ale enzimelor hepatice
Rare:	Concentrație scăzută a hemoglobinei, valoare scăzută a hematocritului, valori crescute ale creatininei sanguine
Cu frecvență necunoscută:	Hiponatremie

*Cazuri izolate de tulburare hepatică, cu simptome clinice și dovezi de laborator ale unei disfuncții hepatice mai marcate.

**Inclusiv un caz de „insuficiență hepatică fulminantă” raportată în experiența de după punerea pe piață, pentru care relația cauzală cu aliskirenul nu poate fi exclusă.

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice și angioedemul.

În studiile clinice controlate, angioedemul și reacțiile de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren, în procente comparabile cu tratamentul cu placebo sau comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează existența unui

angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu utilizarea altor medicamente despre care se cunoaște că pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocați SRAA (IECA sau BRA).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA.

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedem (în special dificultăți ale respirației sau deglutiției, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflarea feței, extremităților, ochilor, buzelor și/sau limbii, amețeli) pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

Disfuncție renală

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

Rezultate ale analizelor de laborator

În studiile clinice controlate, modificări relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de aliskiren. În studiile clinice la pacienți hipertensivi, Rasilez nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra valorii colesterolului total, valorii colesterolului lipoproteinic cu densitate mare (HDL-C), valorii à jeun de trigliceride, valorii à jeun de glucoză sau acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul

S-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv, 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte substanțe care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia

Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi exacerbate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electrolitilor serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Copii și adolescenți

Siguranța aliskiren a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu durata de 8 săptămâni, la 267 pacienți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, majoritatea supraponderali/obezi, urmat de o extensie a studiului care a inclus 208 pacienți, tratați timp de 52 săptămâni. S-a efectuat un studiu suplimentar de extensie, observațional, neintervențional cu durata de 52 până la 104 săptămâni, la 106 pacienți (nu s-a administrat niciun tratament de studiu), cu obiectivul de a evalua siguranța pe termen lung din punct de vedere al creșterii și dezvoltării la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu hipertensiune arterială (primară sau secundară) la momentul inițial în studiul principal, tratați anterior cu aliskiren.

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii au fost, în general, similare celor observate la adulții hipertensivi. Nu a fost observat niciun impact advers relevant din punct de vedere clinic la pacienții copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, după administrarea de tratament cu aliskiren timp de până la un an pe baza dezvoltării fizice, evaluate la pacienții cu hipertensiune arterială primară sau secundară, iar dezvoltarea neurocognitivă evaluată numai la pacienții cu

hipertensiune arterială secundară (19 pacienți: 9 tratați anterior cu aliskiren și 10 tratați anterior cu enalapril) (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

Tratament

În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică, trebuie inițiat un tratament de susținere.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (< 2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; inhibitori ai reninei, codul ATC: C09XA02

Mecanism de acțiune

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în administrare orală.

Efecte farmacodinamice

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și scăzând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte substanțe care inhibă SRAA (IECA și blocați ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren scade ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Scăderi similare s-au constatat când aliskiren a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții hipertensivi, administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat scăderi dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de dozare de 24 ore (menținând beneficiul în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. 85 până la 90% din efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale s-a observat

după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Aliskiren a fost studiat la 1864 pacienți cu vârste de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârste de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu aliskiren au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, inclusiv IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCT), Rasilez 300 mg a scăzut tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCT 25 mg după 12 săptămâni de tratament.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru aliskiren adăugat la tratamentul cu diureticul hidroclorotiazidă, blocantul canalelor de calciu amlodipină și beta-blocantul atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Acesta a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă. La pacienții care nu au avut un răspuns adecvat la blocantul canalelor de calciu, amlodipină 5 mg, adăugarea de aliskiren 150 mg a avut un efect de reducere a tensiunii arteriale similar cu cel obținut prin creșterea dozei de amlodipină la 10 mg, dar a prezentat o incidență mai mică a edemelor (aliskiren 150 mg/amlodipină 5 mg 2,1%, comparativ cu amlodipină 10 mg 11,2%).

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni împreună cu terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni, monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, conform cu faptul că aliskiren este non-inferior ramipril la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică au fost statistic semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea regimului de tratament cu ramipril decât la administrarea regimului de tratament cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea regimului de tratament cu aliskiren decât la administrarea regimului de tratament cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici (≥ 65 ani) și foarte vârstnici (30% ≥ 75 ani), aliskiren administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a dus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) când este comparat cu placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea de 300 mg aliskiren comparativ cu 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici. În cadrul unei analize centralizate a datelor privind eficacitatea și siguranța provenite din studii clinice cu durata de până la 12 luni, nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic privind scăderea tensiunii arteriale între aliskiren 300 mg și aliskiren 150 mg la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

La pacienții hipertensivi obezi care nu au avut un răspuns adecvat la HCTZ 25 mg, tratamentul suplimentar cu aliskiren 300 mg a asigurat o reducere adițională a tensiunii arteriale comparabilă cu tratamentul suplimentar cu irbesartan 300 mg sau amlodipină 10 mg.

Nu au existat manifestări de hipotensiune arterială în urma primei doze și niciun efect asupra pulsului, la pacienții tratați în studii clinice controlate. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu aliskiren în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă ($< 1\%$) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

În cadrul unui studiu cu durata de 36 de săptămâni, la 820 de pacienți cu disfuncție ischemică ventriculară stângă, nu au fost detectate modificări privind remodelarea ventriculară, evaluată, în

principal, după volumul ventricular stâng, la administrarea aliskiren comparativ cu placebo suplimentar tratamentului de fond.

Ratele combinate de deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată au fost similare la grupul cărui i s-a administrat aliskiren comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo. Cu toate acestea, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren, a existat o rată semnificativ mai mare de hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG < 60 ml/minut și 1,73 m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele finale ale studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,097 în favoarea placebo (95,4% interval de încredere: 0,987, 1,218, bilateral p=0,0787). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo (38,2% comparativ cu 30,3%). Mai ales, s-a observat o creștere a incidenței disfuncției renale (14,5% comparativ cu 12,4%), hiperkaliemie (39,1% comparativ cu 29,0%), reacții asociate hipotensiunii arteriale (19,9% comparativ cu 16,3%) și accidentelor vasculare cerebrale care reprezintă criterii finale (3,4% comparativ cu 2,7%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

Aliskiren 150 mg (doza fiind crescută la 300 mg dacă a fost tolerată) adăugat tratamentului convențional a fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, la 1639 pacienți cu fracție redusă de ejeție, spitalizați pentru un episod de insuficiență cardiacă acută (clasa NYHA III–IV), stabili hemodinamic la momentul inițial. Criteriul de evaluare final principal a fost decesul din cauze cardiovasculare sau respitalizare din cauza insuficienței cardiace în termen de 6 luni; criteriile de evaluare finale secundare au fost evaluate în termen de 12 luni.

Studiul nu a evidențiat niciun beneficiu al aliskirenului când a fost administrat suplimentar tratamentului standard pentru insuficiență cardiacă acută și niciun risc crescut de evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat. Rezultatele studiului indică un efect non-semnificativ al aliskirenului, cu un raport de risc de 0,92 (95% interval de încredere: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren comparativ cu placebo). Au fost raportate efecte diferite ale tratamentului cu aliskiren pentru mortalitatea totală în interval de 12 luni în funcție de stadiul diabetului zaharat. În cadrul subgrupului de pacienți cu diabet zaharat, raportul de risc a fost de 1,64 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 1,15-2,33), în condițiile în care raportul de risc din cadrul subgrupului de pacienți fără diabet zaharat a fost de 0,69 în favoarea aliskirenului (95% interval de încredere: 0,50-0,94); valoare p a interacțiunii = 0,0003. S-au observat o incidență crescută a hiperkalemiei (20,9% comparativ cu 17,5%), insuficienței renale (16,6% comparativ cu 12,1%) și hipotensiunii arteriale (17,1% comparativ cu 12,6%) în cadrul grupului cu aliskiren comparativ cu placebo, incidență care a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat.

Aliskiren a fost evaluat în funcție de beneficiul obținut prin prisma mortalității și morbidității cardiovasculare într-un studiu activ, randomizat, controlat, dublu-orb, efectuat la 7064 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică și fracție de ejeție ventriculară stângă redusă, dintre care 62% au avut antecedente de hipertensiune arterială. Criteriul final principal a fost un criteriu compus între decesul cardiovascular și prima spitalizare din cauza insuficienței cardiace.

În acest studiu, aliskiren, administrat în doză-țintă de 300 mg, a fost comparat cu enalapril, administrat în doză-țintă de 20 mg, când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus un beta blocant (și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi la 37% dintre pacienți) și un diuretic, după cum a fost necesar. De asemenea, studiul a evaluat asocierea dintre aliskiren și enalapril. Durata medie a monitorizării a fost de 3,5 ani. Rezultatele finale ale studiului nu au demonstrat statistic faptul că aliskiren a fost non-inferior față de enalapril în ceea ce privește criteriul final principal. Totuși, nu a existat, în esență, nicio diferență în privința incidenței observate între aliskiren și enalapril (risc relativ de 0,99, cu ÎI 95%: 0,90-1,10). Nu a existat niciun beneficiu semnificativ legat de asocierea aliskiren și enalapril (criteriu final principal: risc relativ de 0,93, cu interval de încredere 95%: 0,85-1,03; $p=0,1724$, asociere de medicamente comparativ cu enalapril). Efectele tratamentului au fost similare la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență renală. Incidența accidentului vascular cerebral nu a fost semnificativ diferită între grupa în care s-a administrat aliskiren și cea în care s-a administrat enalapril (4,4% comparativ cu 4,0%; RR 1,12, ÎI 95% 0,848, 1,485) sau între grupa în care s-a administrat asocierea de medicamente și cea în care s-a administrat enalapril (3,7% comparativ cu 4,0%; RR 0,93, ÎI 95% 0,697, 1,251). Incidența reacțiilor adverse a prezentat tendința de a fi mai mare la pacienții cu diabet zaharat, cu RFG < 60 ml/minut și 1,73 m² sau vârsta ≥ 65 ani; totuși, nu a existat nicio diferență între pacienții tratați cu aliskiren și cei tratați cu enalapril.

Incidența anumitor reacții adverse a fost similară între grupa în care s-a administrat aliskiren și cea în care s-a administrat enalapril în timp ce a existat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea asocierii aliskiren și enalapril: hiperkaliemie (21,4%, 13,2% și 15,9% pentru asocierea de medicamente, respectiv aliskiren și enalapril); afectare renală/insuficiență renală (23,2%, 17,4% și 18,7%) și evenimente asociate hipotensiunii arteriale (27,0%, 22,3% și 22,4%).

A existat o incidență crescută semnificativă din punct de vedere statistic a sincopei la administrarea asocierii aliskiren și enalapril comparativ cu enalapril la populația generală (4,2% comparativ cu 2,8%; RR 1,51, ÎI 95% 1,11-2,05) și per total în subgrupele NYHA I/II (4,8% comparativ cu 3,0%; RR 1,62, ÎI 95% 1,14-2,29).

Incidența fibrilațiilor atriale a fost de 11,1%, 13,3% și 11,0% în cazul grupelor în care s-au administrat asocierea de medicamente, aliskiren, respectiv enalapril.

Incidențe mai mari semnificative din punct de vedere statistic privind insuficiența cardiacă și accidentul vascular ischemic au fost, de asemenea, identificate pentru aliskiren comparativ cu enalapril la pacienții cu NYHA I/II cu hipertensiune arterială, și privind insuficiența cardiacă cronică și extasistolele ventriculare la pacienții cu NYHA III/IV cu hipertensiune arterială. Pentru combinația cu aliskiren și enalapril au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește incidența anginei instabile comparativ cu enalapril.

Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește rezultatele eficacității sau siguranței la subpopulația de pacienți vârstnici, cu antecedente de hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă cronică clasele I-II comparativ cu populația generală de studiu.

Electrofiziologia cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

Copii și adolescenți

Într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu durată de 8 săptămâni, în care s-a administrat aliskiren în monoterapie (3 grupe de doze în funcție de greutatea corporală [≥ 20 kg la <50 kg; ≥ 50 kg la <80 kg; ≥ 80 kg la ≤ 150 kg]: doză mică 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; medie 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; și mare 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], cu un interval mare de doze între grupele cu doză mică, medie și mare [1:6:24]), la 267 pacienți hipertensivi, copii și adolescenți, cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani, majoritatea supraponderali/obezi, aliskiren a redus tensiunea arterială măsurată la cabinetul medical și în ambulator, în funcție de doză, în timpul fazei inițiale de stabilire a

dozei, cu durata de 4 săptămâni (Etapă 1). Cu toate acestea, în timpul fazei ulterioare, randomizate, de întrerupere a tratamentului, cu durata de 4 săptămâni, din cadrul studiului (Faza 2), efectul aliskiren s-a suprapus peste efectele observate la pacienții care au trecut la placebo în toate grupele de dozare (doză mică, $p=0,8894$; medie, $p=0,9511$; mare, $p=0,0563$). Diferențele medii între aliskiren și placebo pentru grupele cu administrare de doză mică și medie au fost $<0,2$ mmHg. Tratamentul cu aliskiren a fost bine tolerat în acest studiu.

Acest studiu a fost extins prin efectuarea unui studiu randomizat, dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, pentru evaluarea siguranței, tolerabilității și eficacității aliskiren comparativ cu enalapril, la 208 pacienți copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani (la momentul inițial, în studiul anterior). Doza inițială în fiecare grup a fost alocată în funcție de greutatea corporală în cadrul a trei grupe: ≥ 20 până la <50 kg, ≥ 50 până la <80 kg și ≥ 80 până la ≤ 150 kg. Dozele inițiale pentru administrarea aliskiren au fost de 37,5/75/150 mg în grupele de greutate mică, medie, respectiv mare. Dozele inițiale pentru enalapril au fost de 2,5/5/10 mg în grupele de greutate mică, medie, respectiv mare. Creșterea opțională a dozelor din medicamentul studiat până la următorul nivel de dozare în funcție de greutatea corporală a avut loc prin dublarea dozei la fiecare dintre cele două creșteri permise ale dozei, până la 600 mg (cea mai mare doză studiată la adulți) pentru aliskiren și 40 mg pentru enalapril în grupul de masă corporală de ≥ 80 până la ≤ 150 kg, dacă este necesar din punct de vedere medical să se controleze tensiunea arterială sistolică medie în poziție șezândă (și așezat, aceasta trebuie să fie sub 90 procente în funcție de vârstă, sex și înălțime). Pe total, vârsta medie a pacienților a fost de 11,8 ani, cu 48,6% dintre pacienți încadrați în grupa de vârstă de 6-11 ani și 51,4% dintre pacienți încadrați în grupa de vârstă de 12-17 ani. Greutatea corporală medie a fost de 68,0 kg la 57,7% dintre pacienții cu indice de masă corporală mai mare sau egală cu 95 procente în funcție de vârstă și sex. La sfârșitul acestui studiu extins, modificările valorilor tensiunii arteriale sistolice medii în poziție șezândă față de valoarea inițială au fost similare la administrarea aliskiren comparativ cu enalapril ($-7,63$ mmHg comparativ cu $-7,94$ mmHg) în cadrul complet de analiză. Cu toate acestea, semnificația testării non-inferiorității nu a fost menținută când analiza a fost efectuată în cadrul per-protocol în care modificarea mediei celor mai mici pătrate ale valorilor tensiunii arteriale sistolice medii în poziție șezândă comparativ cu valoarea inițială a fost de $-7,84$ mmHg la administrarea aliskiren și $-9,04$ mmHg la administrarea enalapril. Suplimentar, datorită posibilității de creștere a dozei dacă este necesar din punct de vedere medical să se controleze valorile tensiunii arteriale sistolice medii în poziție șezândă, nu poate fi trasă nicio concluzie privind dozele adecvate de la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

După primul studiu de extensie cu durata de 52 de săptămâni, pacienții copii și adolescenți de sex masculin și feminin eligibili, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu hipertensiune arterială primară sau secundară au fost înrolați într-un studiu de extensie observațional, neintervențional, fără tratament, cu durata de 52 până la 104 săptămâni, cu scopul de a evalua creșterea și dezvoltarea LT, prin determinarea înălțimii și greutateii, cu evaluări suplimentare privind funcția neurocognitivă și renală, ca determinări de urmărire, efectuate numai la pacienții cu hipertensiune arterială secundară (19 pacienți: 9 tratați anterior cu aliskiren și 10 tratați anterior cu enalapril).

Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între modificările medii ale greutateii, înălțimii sau IMC între grupurile de tratament de la momentul inițial la Vizita LT 18 (Săptămâna 104) (analiza primară).

La pacienții după 104 săptămâni (la Vizita 19 LT [Săptămâna 156] au existat scăderi medii ale CMP față de momentul inițial, ale greutateii și IMC în ambele grupuri de tratament, cu o scădere puțin mai mare în grupul de tratament cu aliskiren în comparație cu grupul de tratament cu enalapril.

A existat o creștere mai mare a mediei CMP a înălțimii față de intrarea în studiu, după 104 săptămâni (la Vizita 19 LT [Săptămâna 156], pacienții cu hipertensiune arterială secundară) în comparație cu creșterea observată după 52 săptămâni (la Vizita 18 LT [Săptămâna 104], pacienții cu hipertensiune arterială primară), care este de așteptat la acești pacienți copii și adolescenți în creștere.

Rezultatele evaluărilor neurocognitive au evidențiat unele îmbunătățiri la majoritatea scorurilor

testelor, fără nicio diferență semnificativă între grupurile de tratament.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu aliskiren la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide scad C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. La starea de echilibru, mesele cu conținut scăzut de lipide scad C_{max} cu 76% și ASC_{0-tau} cu 67% la pacienții hipertensivi. Cu toate acestea, eficacitatea aliskirenului a fost similară când acesta a fost administrat cu o masă ușoară sau fără alimente. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Transportori

S-au identificat MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ca fiind sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară în studiile preclinice privind aliskiren.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare

Se metabolizează aproximativ 1,4% din doza totală administrată oral. Enzima responsabilă cu metabolizarea este CYP3A4.

Eliminare

Timpul de înjumătățire mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin fecale (78%). După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Liniaritate/non-liniaritate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a dus la o creștere de ~2,3 și 2,6 ori a ASC, respectiv a C_{max} . La starea de echilibru non-liniaritatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Caracteristici la pacienți

Aliskirenul este un tratament antihipertensiv eficace administrat o dată pe zi pacienților adulți, indiferent de sex, vârstă, indicele masei corporale și etnie.

Insuficiență renală

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și C_{max} relative ale aliskirenului la pacienții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și în starea de echilibru. Aceste modificări observate însă nu s-au corelat cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de tratament la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Acesta nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) < 30 ml/minut și 1,73 m²).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a C_{max} de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost afectată semnificativ la pacienții cu boală hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă.

Pacienții vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste

ASC este cu 50% mai mare la vârstnici (> 65 ani) decât la pacienții tineri. Sexul, greutatea corporală și etnia nu au influențe relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii aliskirenului.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu privind farmacocinetica tratamentului cu aliskiren la 39 pacienți copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cărora li s-au administrat doze de 2 mg/kg sau 6 mg/kg aliskiren sub formă de granule (3,125 mg/comprimat), parametrii farmacocinetici au fost similari parametrilor caracteristici adulților. Rezultatele acestui studiu nu au sugerat faptul că vârsta, masa corporală sau sexul au efecte semnificative asupra expunerii sistemice la aliskiren (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu durata de 8 săptămâni, cu aliskiren administrat în monoterapie la 267 pacienți hipertensivi copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, majoritatea supraponderali/obezi, concentrațiile de aliskiren à jeun în ziua 28 au fost comparabile cu cele observate în alte studii atât la adulți, cât și la copii, în care s-au administrat doze similare de aliskiren (vezi pct. 5.1).

Rezultatele dintr-un studiu *in vitro* MDR1 pe țesut uman au sugerat un model al maturizării transportorului MDR1 (P-gp) dependent de vârstă și tipul de țesut. S-a observat o variabilitate individuală mare a nivelurilor de exprimare mRNA (până la 600 ori). Exprimarea hepatică MDR1 mRNA a fost semnificativ mai mică din punct de vedere statistic în mostre prelevate de la fetuși, nou-născuți și copii cu vârsta până la 23 luni.

Nu poate fi determinată vârsta la care sistemul de transportori este maturizat. Există posibilitatea unei supraexpuneri la aliskiren la copiii care au un sistem imatur al sistemului MDR1 (P-gp) (vezi pct. „Transportori” de mai sus și pct. 4.2, 4.4 și 5.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției sistemului nervos central, funcției respiratorii sau funcției cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritație locală

(la nivelul tractului gastro-intestinal) sau efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

Nu a fost identificat niciun potențial carcinogen în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu de 6 luni la șoarece transgenic. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost semnificative statistic.

Cu toate că aliskirenul are potențial cunoscut de a irita mucoasele la nivel local (tract gastro-intestinal), limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate *in vitro* și *in vivo*.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au dus la expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (300 mg).

Studii efectuate la animale tinere

Într-un studiu privind toxicitatea, la animale tinere, și anume la șobolani cu vârsta de 8 zile, administrarea de aliskiren 100 mg/kg și zi și 300 mg/kg și zi (de 2,3 ori și de 6,8 ori doza maximă recomandată la om) a fost asociată cu o rată ridicată a mortalității și cu morbiditate severă. Într-un alt studiu privind toxicitatea la animalele tinere, la șobolani cu vârsta de 14 zile, administrarea de aliskiren 300 mg/kg și zi (de 8,5 ori doza maximă recomandată la om) a fost asociată cu mortalitate întârziată. Expunerea sistemică la aliskiren, la șobolani cu vârsta de 8 zile, a fost de peste 400 ori mai mare decât la șobolani adulți. Rezultatele unui studiu mecanicist au evidențiat faptul că exprimarea genei MDR1 (P-gp) la șobolani tineri a fost semnificativ mai mică comparativ cu cea aferentă șobolanilor adulți. Expunerea crescută la aliskiren la șobolani tineri pare a fi atribuită, în principal, lipsei maturizării P-gp la nivelul tractului gastro-intestinal. Prin urmare, există un potențial de supraexpunere la aliskiren a pacienților copii și adolescenți cu sistem de eflux MDR1 imatur (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Crospovidonă, tip A
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Povidonă, K-30
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Hipromeloză tip substituție 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
Talc
Oxid negru de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Rasilez 150 mg comprimate filmate

Blistere din PVC/policlorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al:

Cutii pentru unitatea comercială conținând 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 98 comprimate.

Cutii pentru unitatea comercială conținând 56x1 comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Ambalaje colective conținând 280 (20x14) comprimate.

Ambalaje colective conținând 98 (2x49x1) comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Rasilez 300 mg comprimate filmate

Blistere din PVC/policlorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al:

Cutii pentru unitatea comercială conținând 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 98 comprimate.

Cutii pentru unitatea comercială conținând 56x1 comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Ambalaje colective conținând 280 (20x14) comprimate.

Ambalaje colective conținând 98 (2x49x1) comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rasilez 150 mg comprimate filmate

EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg comprimate filmate

EU/1/07/405/031-040

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 august 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanții) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ CONȚINÂND BLISTERE DIN PCTFE/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilez 150 mg comprimate filmate
aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilez 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

BLISTER (CALENDAR)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilez 150 mg comprimate filmate
aliskiren

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LXO Ireland DAC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU) CONȚINÂND BLISTERE DIN PCTFE/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilez 150 mg comprimate filmate
aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.
49 x 1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

**NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/405/029	98 comprimate filmate (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 comprimate filmate (20x14)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rasilez 150 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU) CONȚINÂND BLISTERE DIN PCTFE/PVC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rasilez 150 mg comprimate filmate
aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv: 280 (20 ambalaje a 14) comprimate filmate
Ambalaj colectiv: 98 (2 ambalaje a 49 x 1) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/405/029	98 comprimate filmate (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 comprimate filmate (20x14)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rasilez 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ CONȚINÂND BLISTERE DIN PCTFE/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilez 300 mg comprimate filmate
aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasilez 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

BLISTER (CALENDAR)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilez 300 mg comprimate filmate
aliskiren

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LXO Ireland DAC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU) CONȚINÂND BLISTERE DIN PCTFE/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasilez 300 mg comprimate filmate
aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.
49 x 1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/405/039	98 comprimate filmate (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 comprimate filmate (20x14)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rasilez 300 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU) CONȚINÂND BLISTERE DIN PCTFE/PVC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rasilez 300 mg comprimate filmate
aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv: 280 (20 ambalaje a 14) comprimate filmate
Ambalaj colectiv: 98 (2 ambalaje a 49 x 1) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/405/039	98 comprimate filmate (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 comprimate filmate (20x14)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rasilez 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Rasilez 150 mg comprimate filmate

Rasilez 300 mg comprimate filmate

Aliskiren

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rasilez și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasilez
3. Cum să utilizați Rasilez
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rasilez
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rasilez și pentru ce se utilizează

Acest medicament conține o substanță activă numită aliskiren. Aliskiren aparține unei clase de medicamente numite inhibitori ai reninei. Inhibitorii reninei scad cantitatea de angiotensină II pe care o poate produce organismul. Angiotensina II determină constricția vaselor sanguine, ceea ce duce la creșterea tensiunii arteriale. Reducerea cantității de angiotensină II permite relaxarea vaselor sanguine, ceea ce duce la scăderea tensiunii arteriale.

Acest medicament ajută la scăderea tensiunii arteriale mari la pacienții adulți. Tensiunea arterială mare sporește volumul de activitate al inimii și arterelor. Dacă această situație continuă o perioadă îndelungată de timp, poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii și rinichilor și poate duce la atac cerebral, insuficiență cardiacă, atac de cord sau insuficiență renală. Reducerea tensiunii arteriale la un nivel normal reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasilez

Nu utilizați Rasilez

- dacă sunteți alergic la aliskiren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă credeți că este posibil să fiți alergic, cereți sfatul medicului dumneavoastră.
- dacă ați prezentat următoarele forme de angioedem (dificultăți de respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii):
 - angioedem la administrarea de aliskiren.
 - angioedem ereditar.
 - angioedem cu cauză necunoscută.
- în timpul ultimelor 6 luni de sarcină sau dacă alăptați, vezi punctul „Sarcina și alăptarea”.
- dacă utilizați ciclosporina (un medicament utilizat în transplant pentru a preveni respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică), itraconazol (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor fungice) sau chinidina (un medicament utilizat pentru a corecta ritmul cardiac).

- dacă aveți diabet sau funcția rinichilor afectată și sunteți tratat cu oricare dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril
 - sau
 - un blocant al receptorilor angiotensinei II, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan.
- dacă pacientul are vârsta sub 2 ani.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Rasilez, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă utilizați un diuretic (un tip de medicament numit și „comprimat pentru eliminarea apei” care crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră).
- dacă luați oricare dintre următoarele clase de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril
 - sau
 - un blocant al receptorilor angiotensinei II, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan.
- dacă aveți funcția renală afectată, medicul dumneavoastră va evalua cu atenție dacă acest medicament este adecvat pentru dumneavoastră și poate dori să vă urmărească cu atenție.
- dacă ați prezentat deja angioedem (dificultăți de respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii). Dacă se întâmplă acest lucru, încetați tratamentul cu acest medicament și contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- dacă aveți stenoză a arterei renale (îngustarea vaselor sanguine la unu sau ambii rinichi).
- dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă gravă (un tip de afecțiune cardiacă în care inima nu poate pompa suficient sânge în organism).

Dacă aveți diaree severă și persistentă trebuie să întrerupeți administrarea Rasilez.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și pct. „Nu utilizați Rasilez”.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii mici cu vârste între 0 și sub 2 ani. Nu trebuie utilizat la copii cu vârste cuprinse între 2 și sub 6 ani și nu este recomandat pentru a fi utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de de la 6 ani la sub 18 ani. Aceasta deoarece nu se cunosc siguranța și beneficiile acestui medicament la această categorie de pacienți.

Vârstnici

Doza inițială de aliskiren uzuală recomandată la pacienții vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste este de 150 mg. La majoritatea pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, doza de 300 mg de Rasilez nu indică niciun beneficiu suplimentar în reducerea tensiunii arteriale comparativ cu doza de 150 mg.

Rasilez împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil ca medicul să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție dacă utilizați unul din următoarele medicamente:

- medicamente care cresc cantitatea de potasiu din sângele dumneavoastră. Acestea includ diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu.
- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, sau „comprimate pentru eliminarea apei”, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră.
- un blocant al receptorilor angiotensinei II sau un inhibitor al enzimei de conversie a

- angiotensinei (vezi punctele „Nu luați Rasilez” și „Atenționări și precauții”).
- ketoconazol, un medicament utilizat în tratamentul infecțiilor micotice.
- verapamil, un medicament utilizat pentru a scădea tensiunea arterială, pentru a corecta ritmul cardiac sau pentru a trata angina pectorală.
- anumite tipuri de medicamente pentru combaterea durerii numite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Rasilez împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să administrați acest medicament fie cu o masă ușoară, fie fără alimente, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Trebuie să evitați să utilizați acest medicament împreună cu suc de fructe și/sau băuturi care conțin extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante), deoarece pot determina scăderea eficacității acestui medicament.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă (vezi pct. „Nu utilizați Rasilez”). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, întrerupeți imediat administrarea și discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea acestui medicament înainte de a rămâne gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de acest medicament. Acesta nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră, dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Acest medicament nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament vă poate face să aveți senzație de amețelă și acest lucru vă poate afecta capacitatea de a vă concentra. Înainte de a conduce un vehicul, folosi utilaje sau efectua alte activități care necesită concentrare, trebuie să vă asigurați că știți cum reacționați la efectele acest medicament.

3. Cum să utilizați Rasilez

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adesea, persoanele cu tensiune arterială mare nu observă niciun semn al acestei probleme. Mulți se simt absolut normal. Este foarte important să luați acest medicament exact așa cum vă spune medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate și a reduce riscul reacțiilor adverse. Prezentați-vă la vizitele medicale chiar dacă vă simțiți bine.

Doza inițială uzuală este de un comprimat de 150 mg o dată pe zi. Efectul de reducere a tensiunii arteriale este prezent în două săptămâni de la începutul tratamentului.

Persoane vârstnice

Doza inițială de aliskiren recomandată uzuală la pacienții vârstnici este de 150 mg. La majoritatea pacienților cu vârsta de 65 ani sau peste, doza de aliskiren de 300 mg nu a evidențiat beneficii suplimentare privind reducerea tensiunii arteriale comparativ cu doza de 150 mg.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mare, de un comprimat de 300 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie acest

medicament împreună cu alte medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Mod de administrare

Înghițiți comprimatul întreg, cu puțină apă. Trebuie să administrați acest medicament o dată pe zi, întotdeauna cu sau întotdeauna fără alimente, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Trebuie să stabiliți un program zilnic convenabil pentru a lua în fiecare zi medicamentul în mod regulat față de mese. Trebuie să evitați să utilizați acest medicament împreună cu suc de fructe și/sau băuturi care conțin extracte din plante (inclusiv ceaiuri din plante). În timpul tratamentului dumneavoastră, medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza în funcție de răspunsul tensiunii dumneavoastră arteriale.

Dacă utilizați mai mult Rasilez decât trebuie

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate din acest medicament, contactați imediat un medic. Puteți necesita îngrijire medicală.

Dacă uitați să utilizați Rasilez

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-o imediat ce vă amintiți și luați apoi doza următoare la ora obișnuită. Cu toate acestea, dacă se apropie ora la care luați doza următoare, trebuie să luați pur și simplu comprimatul următor la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave (cu frecvență necunoscută):

Câțiva pacienți au prezentat aceste reacții adverse grave. **Dacă apare oricare dintre următoarele reacții, spuneți medicului dumneavoastră imediat:**

- Reacție alergică severă cu simptome cum sunt erupție tranzitorie la nivelul pielii, mâncărime, umflarea feței, buzelor sau limbii, dificultate la respirare, amețală.

Reacții adverse posibile:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): Diaree, dureri articulare (artralgie), concentrație crescută a potasiului în sânge, amețeli.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100 persoane): Erupții trecătoare la nivelul pielii (acestea pot fi, de asemenea, un semn al reacțiilor alergice sau angioedemului – vezi reacții adverse “Rare” de mai jos), tulburări renale, inclusiv insuficiență renală acută (cantitate de urină sever redusă), umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edeme periferice), reacții severe la nivelul pielii (necroză epidermică toxică și/sau reacții la nivelul mucoasei bucale – înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor și gurii, descuamarea pielii, febră), tensiune arterială redusă, palpitații, tuse, mâncărime, erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi (urticarie), valori crescute ale enzimelor hepatice.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane): Valori crescute ale creatininei din sânge, valori scăzute ale hemoglobinei din sânge (anemie), număr scăzut de celule roșii în sânge, înroșirea pielii (eritem).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Senzație de învârtire, valori scăzute ale sodiului în sânge, scurtare a respirației, greață, vărsături, semne ale unei tulburări a ficatului (greață, pierdere a poftei de mâncare, urină închisă la culoare sau îngălbenire a pielii și ochilor).

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, spuneți medicului dumneavoastră. Este posibil să trebuiască să întrerupeți tratamentul cu Rasilez.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rasilez

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rasilez

- Substanța activă este aliskiren (sub formă de hemifumarat).

Rasilez 150 mg comprimate filmate

- Fiecare comprimat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat) 150 mg și Rasilez 300 mg comprimate filmate conțin aliskiren 300 mg. Celelalte componente sunt crosprovidonă tip A, hipromeloză tip substituție 2910 (3 mPa·s), stearat de magneziu, macrogol 4000, celuloză microcristalină, povidonă K-30, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc, dioxid de titan (E 171), oxid negru de fer (E 172), oxid roșu de fer (E 172).

Rasilez 300 mg comprimate filmate

- Fiecare comprimat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat). Celelalte componente sunt crosprovidonă tip A, hipromeloză tip substituție 2910 (3 mPa·s), stearat de magneziu, macrogol 4000, celuloză microcristalină, povidonă K-30, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc, dioxid de titan (E 171), oxid negru de fer (E 172), oxid roșu de fer (E 172).

Cum arată Rasilez și conținutul ambalajului

Rasilez 150 mg comprimate filmate sunt comprimate rotunde, biconvexe, de culoare roz deschis, inscripționate cu „IL” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

Rasilez 300 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, biconvexe, de culoare roșu deschis, inscripționate cu „IU” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

Rasilez 150 mg comprimate filmate este disponibil în următoarele ambalaje:

- Unități comerciale conținând 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 98 comprimate
- Unități comerciale conținând 56x1 comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate
- Ambalaje colective conținând 280 (20x14) comprimate
- Ambalaje colective conținând 98 (2x49x1) comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate

Rasilez 300 mg comprimate filmate este disponibil în următoarele ambalaje:

- Unități comerciale conținând 14, 28, 30, 50, 56, 90 or 98 comprimate
- Unități comerciale conținând 56x1 comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate
- Ambalaje colective conținând 280 (20x14) comprimate
- Ambalaje colective conținând 98 (2x49x1) comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>