

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete  
Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete

Bikonveksna okrogla tableta svetlo roza barve, z vtisnjeno oznako 'IL' na eni strani in 'NVR' na drugi.

Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete

Bikonveksna ovalna tableta svetlo rdeče barve, z vtisnjeno oznako 'IU' na eni strani in 'NVR' na drugi.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rasilez je 150 mg enkrat dnevno. Pri bolnikih, katerih krvni tlak ni urejen v zadostni meri, je mogoče odmerek zvišati na 300 mg enkrat dnevno.

Antihipertenzivni učinek se v precejšnji meri izrazi v dveh tednih (85 - 90 %) po začetku zdravljenja z odmerkom 150 mg enkrat dnevno.

Zdravilo Rasilez se lahko jemlje samostojno ali v kombinaciji z drugimi učinkovinami za zniževanje krvnega tlaka, razen v kombinaciji z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev II pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) uporaba aliskirena ni priporočena.

### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago do hudo okvaro jeter začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

### *Starejši bolniki, stari 65 let ali več*

Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri starejših bolnikih je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Rasilez je kontraindicirano pri otrocih pred dopolnjenim 2. letom starosti. Zdravila Rasilez se ne sme uporabljati pri otrocih, starih od 2 let do dopolnjenega 6. leta starosti zaradi pomislekov glede varnosti v povezavi z možnostjo prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavja 4.3, 4.4, 5.2 in 5.3). Varnost in učinkovitost zdravila Rasilez pri otrocih, starih 6 do 17 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2. Zdravila Rasilez ne uporabljajte pri tej populaciji.

### Način uporabe

Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele z malo vode. Zdravilo Rasilez je treba jemati enkrat na dan, vedno s hrano ali vedno brez nje, najbolje vsak dan ob istem času. Bolniki naj vzpostavijo primeren dnevni raspored vnosa zdravila in vzdržujejo stalno časovno razmerje med jemanjem zdravila in obroki. Sočasni uporabi s sadnim sokom oziroma z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje), se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamneza angioedema zaradi aliskirena.
- Dedni ali idiopatski angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).
- Sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom in itraconazolom, ki sta zelo močna zaviralca
- P-glikoproteina (P-gp), in drugih močnih zaviralcev P-gp (na primer kinidina) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
- Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) je kontraindicirana sočasna uporaba zdravila Rasilez in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev II (ARB) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Otroci pred dopolnjenim 2. letom starosti (glejte poglavji 4.2 in 5.3).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Rasilez prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih z resnim kongestivnim srčnim popuščanjem (funkcijskih razredov III-IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association [NYHA])) (glejte poglavje 5.1).

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje in se zdravijo s furosemidom ali torasemidom (glejte poglavje 4.5).

#### Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovzetnih osebah so bile opisane hipotenzija, sinkopa, možganska kap, hiperkaliemija in zmanjšanje delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti v kombinaciji z zdravili, ki vplivajo na ta sistem (glejte poglavje 5.1). Dvojna blokada sistema RAAS s kombinacijo aliskirena in zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II zato ni priporočljiva. Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

#### Tveganje za simptomatsko hipotenzijo

Po uvedbi zdravljenja z aliskirenom lahko pride do simptomatske hipotenzije v naslednjih primerih:

- pri bolnikih z izrazito hipovolemijo ali pri bolnikih s primanjkljajem natrija (na primer pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov) ali
- pri kombinirani uporabi aliskirena in drugih zdravil, ki delujejo na RAAS.

Hipovolemijo ali primanjkljaj natrija je treba odpraviti pred dajanjem zdravila Rasilez ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom.

#### Okvara ledvic

V kliničnih študijah aliskirena niso raziskovali pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatinin v serumu  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  oziroma  $1,70 \text{ mg/dl}$  pri ženskah in  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  oziroma  $2,00 \text{ mg/dl}$  pri moških in/ali ocenjeno  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) uporaba ni priporočena.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, je potreba previdnost pri uporabi aliskirena pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom so opazili zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu.

#### Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi aliskirena ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

#### Anafilaktične reakcije in angioedem

V obdobju trženja zdravila so opazili anafilaktične reakcije v času zdravljenja z aliskirenom (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, so opisovali angioedem oziroma simptome, ki

kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z antagonistami angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.8).

V observacijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom je bilo sočasno odmerjanje aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) ali antagonistami receptorjev angiotenzina II povezano s povečanim tveganjem za angioedem. Mehanizem tega učinka ni pojasnjen. Načeloma dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s kombinacijo aliskirena in zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II ni priporočljivo (glejte poglavje »Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS-renin-angiotensin-aldosterone system)« zgoraj in poglavji 4.5 ter 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k preobčutljivosti.

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do anafilaktične reakcije ali angioedema, je treba zdravljenje z aliskirenom takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Bolnikom je treba naročiti, da zdravnika takoj obvestijo o kakršnihkoli znakih, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če opazajo težave pri dihanju ali požiranju, otekanje v obraz, okončine, oči, ustnice ali jezik. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

#### Pediatrična populacija

Aliskiren je substrat *P*-glikoproteina (*P*-gp) in pri otrocih z nezrelim prenašalnim sistemom *P*-gp lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu. Ker ni mogoče določiti, pri kateri starosti je prenašalni sistem zrel (glejte poglavji 5.2 in 5.3), je uporaba zdravila Rasilez kontraindicirana pri otrocih pred dopolnjenim 2. letom starosti, poleg tega pa zdravila ne bi smeli uporabljati tudi pri otrocih po dopolnjenem 2. letu in pred dopolnjenim 6. letom starosti (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Varnost in učinkovitost aliskirena pri otrocih, starih 6 do 17 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Kontraindicirana zdravila (glejte poglavje 4.3)

##### Močni zaviralci *P*-gp

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša  $C_{max}$  aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat, AUC pa približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri višjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) poveča AUC aliskirena (150 mg) za 6,5-krat in zviša njegovo  $C_{max}$  za 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev *P*-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

## Zdravila, ki se jih ne priporoča

### Sadni sok in napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke

Uživanje sadnega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo  $C_{max}$  aliskirena. Sočasna uporaba grenivkinega soka z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Sočasna uporaba pomarančnega soka z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 62 %, sočasna uporaba jabolčnega soka pa za 63 %. Do navedenega zmanjšanja AUC verjetno pride zato, ker sestavine sadnega soka v gastrointestinalnem traktu zavirajo privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca organskih anionov. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se sadnega soka ne sme uživati skupaj z aliskirenom. Vpliva napitkov, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje), na absorpcijo aliskirena niso proučevali, vendar sadni, zelenjavni in mnogi drugi rastlinski pripravki v veliki meri vsebujejo sestavine, ki bi lahko zavirale privzem aliskirena s pomočjo polipeptidnega prenašalca organskih anionov. Iz tega razloga se napitkov, ki vsebujejo rastlinske izvlečke, vključno z zeliščnimi čaji, ne sme uživati skupaj z aliskirenom (glejte poglavje 4.2).

### Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron z aliskirenom, antagonisti receptorjev angiotenzina II in zaviralci ACE

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, možganske kapi, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

## Zdravila, pri katerih je potrebna previdnost pri sočasni uporabi

### Interakcije povezane s P-gp

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem (glejte poglavje 5.2). V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. Drugi induktorji P-gp (šentjanževka) bi lahko zmanjšali biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp uravnava tudi privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerja koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

### Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) z aliskirenom (300 mg) je povzročila povečanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih študijah so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (s klaritomicinom, s telitromicinom, z eritromicinom, z amiodaronom).

### Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina), lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu, neizogibna, je priporočeno rutinsko spremljanje ravni kalija.

### Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Sočasna

uporaba aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

#### Furosemid in torasemid

Sočasna peroralna uporaba aliskirena in furosemda ni vplivala na farmakokinetiko aliskirena, je pa zmanjšala izpostavljenost furosemidu za 20-30 % (vpliva aliskirena na intramuskularno ali intravensko aplicirani furosemid niso raziskali). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba več odmerkov furosemda (60 mg/dan) sočasno z aliskirenom (300 mg/dan) v prvih 4 urah zmanjšala izločanje natrija z urinom za 31 %, celoten volumen urina pa za 24 % v primerjavi z uporabo samo furosemda. Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali furosemid in aliskiren v odmerku 300 mg, je bila povprečna telesna masa (84,6 kg) večja kot pri bolnikih, ki so prejemali samo furosemid (83,4 kg). Pri uporabi aliskirena v odmerku 150 mg/dan so opažali manjše spremembe farmakokinetike in učinkovitosti furosemda.

Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da so po sočasnem odmerjanju z aliskirenom uporabljali višje odmerke torasemida. Znano je, da izločanje torasemida skozi ledvice posredujejo prenašalci organskih anionov (angl. organic anion transporters, OAT). Aliskiren se le v majhni meri izloča skozi ledvice in po peroralnem odmerjanju je mogoče v urinu prestreči samo 0,6 % odmerka aliskirena (glejte poglavje 5.2). Ker pa so dokazali, da je aliskiren substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1A2 (OATP1A2) (glejte spodnje poglavje »Medsebojno delovanje z zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov«), obstaja možnost, da aliskiren z oviranjem procesa absorpcije znižuje izpostavljenost torasemidu v plazmi.

Zato je pri bolnikih, ki prejemajo tako aliskiren kot peroralni furosemid ali torasemid, pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom, s torasemidom ali z aliskirenom priporočljivo spremljanje učinkov furosemda oziroma torasemida, da ne bi prišlo do sprememb volumna zunajceličnih tekočin in možnosti volumske preobremenitve (glejte poglavje 4.4).

#### Varfarin

Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

#### Medsebojno delovanje s hrano

Kljub temu, da se je pokazalo, da obroki (z veliko ali z majhno vsebnostjo maščob) bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena, se je izkazalo, da je učinkovitost aliskirena podobna, če se ga jemlje z lahkim obrokom ali brez (glejte poglavje 4.2). Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da bi imelo uživanje raznih vrst hrane in/ali pijače pri tem aditiven učinek, vendar možnosti zmanjšane biološke uporabnosti aliskirena zaradi navedenega aditivnega učinka niso proučevali in je zato ni mogoče izključiti.

#### Farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili

Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.

Ob sočasni uporabi aliskirena z metforminom ( $\downarrow$ 28 %), amlodipinom ( $\uparrow$ 29 %) ali s cimetidinom ( $\uparrow$ 19 %) sta se  $C_{\max}$  ali AUC zdravila Rasilez spremenila za 20 % do 30 %. Pri sočasni uporabi z atorvastatinom sta se AUC in  $C_{\max}$  zdravila Rasilez v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba zdravila Rasilez ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov zdravila Rasilez oziroma navedenih zdravil.

Zdravilo Rasilez lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina in verapamila.

#### Medsebojno delovanje s CYP450

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne

inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi citokromi P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte druge navedbe v povezavi s P-gp v poglavju 4.5).

#### *Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp*

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in  $C_{max}$  aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %. Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti zdravila Rasilez. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšajo biološko uporabnost zdravila Rasilez.

#### *Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov*

Rezultati predkliničnih študij kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato obstaja pri sočasni uporabi možnost medsebojnega delovanja med zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte zgornje poglavje »Sadni sok in napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke«).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, tudi aliskirena ne smete uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti oziroma pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, poleg tega je kontraindiciran v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Zdravstveni delavci, ki predpisujejo katerokoli učinkovino, ki deluje na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, morajo ženskam v rodni dobi razložiti možna tveganja uporabe teh učinkovin med nosečnostjo. V primeru, da se med zdravljenjem izkaže, da je ženska noseča, je treba zdravljenje v skladu s tem prekiniti.

### Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren/presnovki izločajo v materino mleko. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan. Tveganja za novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Aliskirena se ne sme uporabljati v času dojenja.

### Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu na plodnost ni.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Rasilez ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji in uporabi strojev je treba upoštevati, da lahko med jemanjem zdravila Rasilez občasno pride do omotice ali zaspanosti.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Resni neželeni učinki vključujejo anafilaktično reakcijo in angioedem, o katerih so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila, pojavljata pa se redko (manj kot 1 primer na 1.000 bolnikov). Najpogostejši neželeni učinek je driska.

## Tabelarni pregled neželenih učinkov

Varnost zdravila Rasilez so ocenjevali pri več kot 7.800 bolnikih, med drugim pri več kot 2.300 bolnikih, ki so bili zdravljeni več kot 6 mesecev, in pri več kot 1.200 bolnikih, ki so bili zdravljeni več kot 1 leto. Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### *Preglednica 1*

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| redki:                                                         | anafilaktične reakcije, preobčutljivostne reakcije                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| pogosti:                                                       | omotičnost                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| pogostnost                                                     | vertoglavica                                                                                                                                                                                                                                               |
| neznana:                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Srčne bolezni</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| občasni:                                                       | palpitacije, periferni edemi                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Žilne bolezni</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| občasni:                                                       | hipotenzija                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| občasni:                                                       | kašelj                                                                                                                                                                                                                                                     |
| pogostnost neznana                                             | dispneja                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| pogosti:                                                       | driska                                                                                                                                                                                                                                                     |
| pogostnost                                                     | navzea, bruhanje                                                                                                                                                                                                                                           |
| neznana:                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| pogostnost                                                     | bolezni jeter*, ikterus, hepatitis, odpoved jeter**                                                                                                                                                                                                        |
| neznana:                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| občasni:                                                       | hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions (SCAR)), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, s toksično epidermalno nekrolizo (toxic epidermal necrolysis-TEN), z reakcijami ustne sluznice, izpuščajem, srbenjem, urtikarijo |
| redki:                                                         | angioedem, rdečina                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| pogosti:                                                       | artralgija                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Bolezni sečil</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| občasni:                                                       | akutna ledvična odpoved, okvara ledvic                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Preiskave</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| pogosti:                                                       | hiperkaliemija                                                                                                                                                                                                                                             |
| občasni:                                                       | zvišane vrednosti jetrnih encimov                                                                                                                                                                                                                          |
| redki:                                                         | znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, zvišana vrednost kreatinina v krvi                                                                                                                                                             |
| pogostnost neznana                                             | hiponatriemija                                                                                                                                                                                                                                             |

\*posamezni primeri bolezni jeter s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi znaki izrazitejše jetrne disfunkcije

\*\*vključno z enim primerom "fulminantne odpovedi jeter", o katerem so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila in pri katerem vzročne povezanosti z aliskirenom ni mogoče izključiti

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom

V kontroliranih kliničnih študijah je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostnostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki kažejo na angioedem, (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika) so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (ACE ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev II).

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaji, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

#### Ledvična okvara

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično okvaro in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

#### Laboratorijski izvidi

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila uporaba aliskirena občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki zdravilo Rasilez ni klinično pomembno vplivalo na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

#### Hemoglobin in hematokrit

Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih učinkovinah, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in antagonisti angiotenzinskih receptorjev II.

#### Kalij v serumu

Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu.

#### Pediatrična populacija

Varnost uporabe aliskirena so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi, 8-tedenski študiji pri 267 bolnikih, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let ter so bili večinoma debeli oziroma prekomerno prehranjeni. Študija se je nadaljevala s podaljšanjem, v katerem so 208 bolnikov zdravili 52 tednov. Dodatna 52- do 104-tedenska neintervencijska opazovalna podaljšana študija s 106 bolniki (ki niso prejeli študijskega zdravila) je bil izvedena s ciljem oceniti dolgoročno varnost v smislu rasti in razvoja otrok, starih od 6 do 17 let, s hipertenzijo (primarno ali sekundarno) ob izhodišču v osnovni študiji, ki so bili predhodno zdravljeni z aliskirenom.

Pogostnost, vrsta in izraženost neželenih učinkov pri otrocih so bile večinoma podobne tistim, ki so jih opažali pri odraslih s hipertenzijo. Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 17 let, po zdravljenju, ki je

trajalo do eno leto, niso opažali klinično pomembnega neželenega vpliva aliskirena na telesni razvoj, ocenjen pri bolnikih s primarno in sekundarno hipertenzijo, in nevrokognitivni razvoj, ki so ga ocenili le pri bolnikih s sekundarno hipertenzijo (19 bolnikov: 9 predhodno zdravljenih z aliskirenom in 10 predhodno zdravljenih z enalaprilom (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### Simptomi

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo le malo podatkov. Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja bi bila glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

#### Zdravljenje

Če pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (< 2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci renina, oznaka ATC: C09XA02

#### Mehanizem delovanja

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden, močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

#### Farmakodinamični učinki

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi učinkovinami, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje delovanja renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža delovanje renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugega učinka na delovanje renina v plazmi zaenkrat ni znan.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena v odmerkih 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah). Pri odmerku 300 mg je bilo povprečno razmerje med

najvišjimi in najnižjimi vrednostmi fluktuacije pri odzivu diastoličnega tlaka do 98 %. Po dveh tednih so opazili izraženost 85 do 90 % največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Aliskiren so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij aliskirena v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II. V primerjavi z diuretikom hidroklorotiazidom je zdravilo Rasilez po 12 tednih zdravljenja v odmerku 300 mg znižalo sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem aliskirena diuretikum hidroklorotiazidu, zaviralcu kalcijevih kanalčkov amlodipinu in zaviralcu andrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so aliskiren dodali hidroklorotiazidu, je povzročil aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka. Pri bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje z zaviralcem kalcijevih kanalčkov amlodipinom v odmerku 5 mg, je dodatek aliskirena v odmerku 150 mg povzročil učinek zniževanja krvnega tlaka, ki je bil podoben, kot če bi zvišali odmerek amlodipina na 10 mg, vendar je bila incidenca edemov pri tem nižja (aliskiren 150 mg/amlopidin 5 mg: 2,1 %; v primerjavi z amlodipinom 10 mg: 11,2 %).

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku ( $\geq 65$  let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. Tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. Tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerku. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih starejših ( $\geq 65$  let) in zelo starih (30%  $\geq 75$  let) bolnikih aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali. Pri analizi združenih podatkov za oceno učinkovitosti in varnosti aliskirena v kliničnih študijah s trajanjem do 12 mesecev pri starejših bolnikih ( $\geq 65$  let) niso opazili statistično značilne razlike v zniževanju krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 300 mg v primerjavi z odmerjanjem aliskirena 150 mg.

Pri debelih bolnikih s hipertenzijo, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s hidroklorotiazidom 25 mg, je dodatek aliskirena 300 mg povzročil dodatno znižanje krvnega tlaka, ki je bilo primerljivo z dodatkom irbesartana 300 mg ali amlodipina 10 mg.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, ki so se zdravili samo z aliskirenom, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede delovanja renina v plazmi.

V 36-tedenski študiji pri 820 bolnikih z ishemično disfunkcijo levega prekata niso ugotovili sprememb

prekatnega remodeliranja (ocenjenega s končnim sistoličnim volumnom v levem prekatu) z aliskirenom v primerjavi s placebom, dodanima osnovnemu zdravljenju.

Kombinirani deleži kardiovaskularnih smrti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovnih srčnih infarktov, možganskih kapi in reanimiranih primerov nenadne smrti so bili v skupini z aliskirenom podobni kot v skupini s placebom. Vendar je bil med bolniki, ki so prejeli aliskiren, delež hiperkaliemije, hipotenzije in motenega delovanja ledvic značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanju, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s proteinurijo in/ali s  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali antagonist angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Končni rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,097 v prid placeba (s 95,4-odstotnim intervalom zaupanja 0,987, 1,218 in z dvosmerno vrednostjo  $p=0,0787$ ). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost neželenih dogodkov (38,2 % v primerjavi s 30,3 %). Do povečane pogostnosti je prišlo zlasti pri ledvični disfunkciji (14,5 % v primerjavi z 12,4 %), hiperkaliemiji (39,1 % v primerjavi z 29,0 %), dogodkih v povezavi s hipotenzijo (19,9 % v primerjavi s 16,3 %) in pri izidih domnevne možganske kapi (3,4 % v primerjavi z 2,7 %). Pojavnost možganske kapi je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Aliskiren v odmerku 150 mg (z zvišanjem odmerka na 300 mg pri dobrem prenašanju zdravila) kot dodatek običajnemu zdravljenju so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim randomiziranim preskušanju pri 1.639 bolnikih, ki so imeli zmanjšan iztiski delež in so jih hospitalizirali zaradi epizode akutnega srčnega popuščanja (funkcijskih razredov III–IV po klasifikaciji NYHA), ob izhodišču pa so bili hemodinamsko stabilni. Primarni cilj opazovanja je bila kardiovaskularna smrt ali ponovna hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja v roku 6 mesecev; sekundarne cilje opazovanja pa so ocenjevali v obdobju 12 mesecev.

Rezultati študije niso pokazali nobene koristi dodajanja aliskirena standardnemu zdravljenju akutnega srčnega popuščanja, hkrati pa so pokazali povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Rezultati študije kažejo le statistično neznačilen vpliv aliskirena z razmerjem ogroženosti (hazard ratio) 0,92 (95-odstotni interval zaupanja: 0,76-1,12;  $p=0,41$  za aliskiren v primerjavi s placebom). Vplivi zdravljenja na celokupno umrljivost v 12 mesecih se po poročilih razlikujejo glede na status sladkorne bolezni. V podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo je bilo razmerje ogroženosti 1,64 v korist placeba (95-odstotni interval zaupanja: 1,15-2,33), medtem ko je bilo razmerje ogroženosti v podskupini bolnikov brez sladkorne bolezni 0,69 v korist aliskirena (95-odstotni interval zaupanja: 0,50-0,94); vrednost  $p$  za interakcije = 0,0003. V skupini z aliskirenom so v primerjavi s tistimi s placebom opazali povečano pogostnost hiperkaliemije (20,9 % v primerjavi s 17,5 %), okvare/odpovedi ledvic (16,6 % v primerjavi z 12,1 %) in hipotenzije (17,1 % v primerjavi z 12,6 %), navedeno povečanje pogostnosti pa je bilo večje pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Koristne učinke aliskirena glede kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti so ovrednotili v dvojno slepi, aktivno kontrolirani, randomizirani študiji pri 7.064 bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata, med katerimi jih je imelo 62 % v anamnezi hipertenzijo. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz kardiovaskularne smrti in ponovne hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja.

V tej študiji so aliskiren s ciljnim odmerkom 300 mg primerjali z enalaprilom s ciljnim odmerkom

20 mg, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo zaviralec adrenergičnih receptorjev beta (in antagonist mineralokortikoida pri 37 % bolnikov) ter diuretik po potrebi. V študiji so vrednotili tudi uporabo kombinacije aliskirena in enalapрила. Spremljanje bolnikov je trajalo povprečno 3,5 leta. Končni rezultati v tej študiji ne dokazujejo s statistično značilnostjo, da aliskiren ni slabši od enalapрила (da je neinferioren v primerjavi z enalaprilom) kar zadeva primarni cilj opazovanja, vendar med aliskirenom in enalaprilom praktično ni bilo bistvene razlike v pogostnostih opazovanih dogodkov (razmerje ogroženosti 0,99 s 95-odstotnim intervalom zaupanja: 0,90-1,10). Od dodajanja aliskirena enalaprilu ni bilo bistvene koristi (primarni cilj opazovanja: razmerje ogroženosti 0,93 s 95-odstotnim intervalom zaupanja: 0,85-1,03;  $p=0,1724$  za primerjavo med kombinacijo in enalaprilom). Učinki zdravljenja so bili podobni pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri tistih z ledvično insuficienco. Pogostnosti domnevne možganske kapi se niso statistično značilno razlikovale niti med skupino z aliskirenom in skupino z enalaprilom (4,4 % v primerjavi s 4,0 %; razmerje ogroženosti (HR) 1,12, 95-odstotni IZ 0,848, 1,485) niti med skupino s kombinacijo in skupino z enalaprilom (3,7 % v primerjavi s 4,0%; razmerje ogroženosti (HR) 0,93, 95-odstotni IZ 0,697, 1,251). Pogostnost neželenih dogodkov je bila nekoliko večja pri bolnikih s sladkorno boleznijo oziroma s hitrostjo glomerulne filtracije  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oziroma pri bolnikih, ki so bili stari  $\geq 65$  let, te razlike pa ni bilo med bolniki, ki so prejeli aliskiren, in tistimi, ki so prejeli enalapril.

Pogostnost določenih neželenih dogodkov je bila med skupinama z aliskirenom oziroma enalaprilom podobna, v skupini s kombinacijo aliskirena in enalapрила pa je bila pogostnost neželenih dogodkov večja: hiperkaliemija (21,4 %, 13,2 % oziroma 15,9 % za kombinacijo, za aliskiren oziroma za enalapril); okvara ledvic/ledvična odpoved (23,2 %, 17,4 % oziroma 18,7 %) in s hipertenzijo povezani dogodki (27,0 %, 22,3 % oziroma 22,4 %).

Pri uporabi kombinacije aliskirena in enalapрила je bila pogostnost sinkope statistično značilno večja kot pri uporabi samo enalapрила, in sicer tako v celotni populaciji bolnikov (4,2 % v primerjavi z 2,8 %; relativno tveganje 1,51, 95-odstotni IZ 1,11-2,05) kot skupaj v vseh podskupinah bolnikov s srčnim popuščanjem razredov I/II po klasifikaciji NYHA (4,8 % v primerjavi s 3,0 %; relativno tveganje 1,62, 95-odstotni IZ 1,14-2,29).

Pogostnost atrijske fibrilacije je bila 11,1 %, 13,3 % oziroma 11,0 % v skupini s kombinacijo oziroma skupinah samo z aliskirenom oziroma samo z enalaprilom.

Statistično značilno večjo pogostnost pojavljanja srčnega popuščanja in ishemične možganske kapi so pri uporabi aliskirena v primerjavi z uporabo enalapрила opazali tudi pri bolnikih, ki so imeli srčno popuščanje razredov I/II po klasifikaciji NYHA skupaj s hipertenzijo, pogostejše pojavljanje kroničnega srčnega popuščanja in ventrikularnih ekstrasistol pa pri bolnikih, ki so imeli srčno popuščanje razredov III/IV po klasifikaciji NYHA skupaj s hipertenzijo. Pri uporabi kombinacije aliskirena in enalapрила je prišlo do statistično značilnih razlik pri pogostnosti pojavljanja nestabilne angine pectoris v primerjavi z uporabo enalapрила.

Pri rezultatih glede učinkovitosti in varnosti niso opazali klinično pomembnih razlik pri podskupini starejših bolnikov z anamnezo hipertenzije in kroničnega srčnega popuščanja razredov I/II v primerjavi s celotno študijsko populacijo.

### Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazali učinka na QT interval.

### Pediatrična populacija

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, 8-tedenski študiji z aliskirenom v monoterapiji (3 odmerne skupine glede na kategorijo telesne mase  $\geq 20$  kg do  $<50$  kg;  $\geq 50$  kg do  $<80$  kg;  $\geq 80$  kg do  $\leq 150$  kg): nizki odmerki 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; srednje visoki odmerki 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg] in visoki odmerki 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg] z velikim razmerjem med višino odmerkov v skupinah z nizkimi, srednje visokimi oziroma visokimi odmerki [1:6:24]) pri

267 pediatričnih bolnikov, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let ter so bili večinoma debeli oziroma prekomerno prehranjeni, je aliskiren v odvisnosti od odmerka znižal tako krvni tlak, izmerjen v ordinaciji, kot ambulatno merjen krvni tlak v začetnem 4-tedenskem obdobju izbiranja primerne odmerka (v 1. obdobju v študiji). V nadaljnjem 4-tedenskem randomiziranem obdobju odtegnitve (v 2. obdobju v študiji) pa se je pokazalo, da učinek aliskirena ni bistveno drugačen od učinka placeba, kar so opazili pri bolnikih, ki so prešli na uporabo placeba v vseh odmernih skupinah (pri nizkih odmerkih  $p=0,8894$ , pri srednje visokih odmerkih  $p=0,9511$  in pri visokih odmerkih  $p=0,0563$ ). Povprečne razlike v krvnem tlaku med bolniki, ki so jemali aliskiren, in tistimi, ki so jemali placebo, v odmernih skupinah z nizkimi ali srednje visokimi odmerki, so bile  $<0,2$  mmHg. Preiskovanci v tej študiji so aliskiren dobro prenašali.

Navedeno študijo so podaljšali z nadaljevanjem v 52-tedenski dvojno slepi, randomizirani študiji za oceno varnosti, prenosljivosti in učinkovitosti aliskirena v primerjavi z enalaprilom pri 208 pediatričnih bolnikov, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let (ob izhodišču predhodne osnovne študije). Začetne odmerke za posamezno skupino so določili glede na telesno maso v treh skupinah:  $\geq 20$  do  $<50$  kg,  $\geq 50$  do  $<80$  kg in  $\geq 80$  do  $\leq 150$  kg. Začetni odmerki aliskirena so bili v skupinah z nizko, srednjo in visoko telesno maso 37,5 mg, 75 mg oziroma 150 mg. Začetni odmerki enalapрила so bili v skupinah z nizko, srednjo in visoko telesno maso 2,5 mg, 5 mg oziroma 10 mg. Vsako od obeh študijskih zdravil je bilo mogoče titrirati na naslednjo odmerno stopnjo do najvišje za posamezno kategorijo telesne mase in sicer s podvojitvijo odmerka ob vsaki od dveh dovoljenih titracij do največ 600 mg za aliskiren (najvišji preučevani odmerek pri odraslih) in do 40 mg za enalapril v skupini s telesno maso  $\geq 80$  do  $\leq 150$  kg, če je bilo to potrebno iz zdravstvenih razlogov za uravnavanje srednje vrednosti sistoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju (kar pomeni za doseganje vrednosti sistoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju, ki je manjša od 90. percentila za starost, spol in telesno višino). Povprečna starost vseh bolnikov je bila 11,8 leta, pri tem je bilo 48,6 % bolnikov v starostni skupini 6-11 let, 51,4 % pa v starostni skupini 12-17 let. Povprečna telesna masa bolnikov je bila 68,0 kg, pri čemer je imelo 57,7 % bolnikov indeks telesne mase (ITM) višji ali enak vrednosti 95. percentila za starost in spol. Na koncu te podaljšane študije so bile spremembe srednjih vrednosti sistoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju od izhodišča približno enake pri uporabi aliskirena v primerjavi z uporabo enalapрила (-7,63 mmHg v primerjavi z -7,94 mmHg) v celotnem kompletu podatkov za analizo (angl. *full analysis set*). Statistična značilnost razlike pri testiranju neinferiornosti pa se ni ohranila pri analizi podatkov zdravljenja po protokolu (angl. *per-protocol set*) z metodo najmanjših kvadratov, po kateri je bila povprečna sprememba srednjih vrednosti sistoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju od izhodišča -7,84 mmHg pri uporabi aliskirena in -9,04 mmHg pri uporabi enalapрила. Poleg tega zaradi možnosti zviševanja odmerkov, ki je bilo potrebno za obvladovanje srednje vrednosti sistoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju, ni mogoče podati zaključkov o primernosti odmerjanja aliskirena pri bolnikih v starosti 6 do 17 let.

Po prvih 52 tednih podaljšane študije so primerne pediatrične bolnike in bolnice, stare od 6 do 17 let, s primarno ali sekundarno hipertenzijo, vključili v 52- do 104-tedensko neintervencijsko opazovalno podaljšano študijo brez zdravljenja, zasnovano za ovrednotenje rasti in razvoja LT na podlagi merjenja višine in telesne mase, z dodatnimi ovrednotenji nevrokognitivnega delovanja in delovanja ledvic kot ukrepi spremljanja, vendar le pri bolnikih s sekundarno hipertenzijo (19 bolnikov: 9 predhodno zdravljenih z aliskirenom in 10 predhodno zdravljenih z enalaprilom).

Pri povprečni spremembi višine, telesne mase ali ITM ni bilo statistično značilnih razlik med skupinama zdravljenja od izhodišča do LT pri obisku 18 (teden 104) (primarna analiza).

Po 104 tednih (LT obisk 19 [teden 156]) so pri bolnikih opazili povprečno zmanjšanje od izhodiščne telesne mase in ITM v obeh skupinah zdravljenja (izračunano z metodo povprečja najmanjših kvadratov), pri čemer je bilo zmanjšanje v skupini z aliskirenom nekoliko manjše v primerjavi s skupino z enalaprilom.

Za višino je bilo po 104 tednih večje povprečno povečanje najmanjših kvadratov od izhodišča

(LT obisk 19 [teden 156], bolniki s sekundarno hipertenzijo) v primerjavi s povečanjem, ki so ga opazili po 52 tednih (LT obisk 18 [teden 104], bolniki s primarno hipertenzijo), kot je pričakovano pri rastočih pediatričnih bolnikih.

Rezultati nevrokognitivnih ocen so pokazali nekaj izboljšanja pri večini rezultatov testov, vendar med skupinama zdravljenja ni bilo pomembnih razlik.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z aliskirenom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri hipertenziji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1 - 3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2 - 3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo  $C_{max}$  za 85 % in AUC za 70 %. obroki z majhno vsebnostjo maščob pri hipertenzivnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšajo  $C_{max}$  za 76 % in  $AUC_{0-\tau}$  za 67 %. Učinkovitost aliskirena je podobna v primeru, ko se ga jemlje z lahkimi obroki, ali na tešče. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

### Prenašalci

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem.

### Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47 - 51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

### Biotransformacija

Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4.

### Izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34 - 41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

### Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje  $C_{max}$ . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

### Posebne skupine bolnikov

Aliskiren predstavlja učinkovito antihipertenzivno zdravljenje za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

### Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in  $C_{\max}$  aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) uporaba ni priporočena.

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti  $C_{\max}$  je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni razpored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do hudo okvaro jeter začetnega odmerka aliskirena ni treba prilagajati.

### Starejši bolniki, stari 65 let ali več

AUC je pri starejših (> 65 let) 50 % večja kot pri mladih osebah. Spol, telesna masa in etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena.

### Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji z aliskirenom pri zdravljenju 39 pediatričnih bolnikov, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, prejeli pa so dnevne odmerke aliskirena 2 mg/kg oziroma 6 mg/kg v obliki zrn (3,125 mg/tableto), so bili farmakokinetični parametri podobni kot pri odraslih. Rezultati te študije so pokazali, da starost, telesna masa in spol nimajo pomembnega vpliva na obseg sistemske izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavje 4.2).

V 8-tedenski randomizirani, dvojno slepi študiji z aliskirenom v monoterapiji pri 267 pediatričnih bolnikih, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let ter so bili večinoma debeli oziroma prekomerno prehranjeni, so bile 28. dan zdravljenja najnižje koncentracije aliskirena na tešče podobne kot v drugih študijah, v katerih so tako pri odraslih kot pri otrocih uporabljali podobne odmerke aliskirena (glejte poglavje 5.1).

Rezultati *in vitro* študije prenašalca MDR1 v človeških tkivih kažejo, da je vzorec dozorevanja prenašalcev MDR1 (P-gp) odvisen od starosti in vrste tkiva. Opažali so veliko interindividualno variabilnost izražanja mRNA (do 600-kratno). Izražanje mRNA prenašalca MDR1 je bilo statistično značilno manjše v vzorcih plodov, novorojenčkov in malčkov v starosti do 23 mesecev.

Ni mogoče določiti, pri kateri starosti je prenašalni sistem zrel. Pri otrocih z nezrelim sistemom MDR1 (P-gp) lahko pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavje »Prenašalci« zgoraj in poglavja 4.2, 4.4 in 5.3).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Farmakološke študije varnosti aliskirena niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponavljajočih se odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo lokalnega draženja (v gastrointestinalnem traktu) ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

V 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših niso zasledili karcinogenega potenciala. Pri podganah je pri odmerku 1.500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno.

Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča lokalno draženje (v gastrointestinalnem traktu), so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

### Študije na mladičih živali

V toksikološki študiji pri 8 dni starih podganih mladičih, je aliskiren v odmerkih 100 mg/kg/dan in 300 mg/kg/dan (2,3-kratnik in 6,8-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh) povzročil zvišanje umrljivosti in pojavljanje hudih bolezni. V drugi toksikološki študiji, pri 14 dni starih podganih mladičih, je aliskiren v odmerkih 300 mg/kg/dan (8,5-kratnik najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh) povzročil zapoznelo smrtnost. Sistemska izpostavljenost aliskirenu je bila pri 8 dni starih podganah več kot 400-krat večja kot pri odraslih podganah. Rezultati mehanističnih študij so pokazali, da je obseg izražanja gena MDR1 (P-gp) pri podganih mladičih statistično značilno manjši kot pri odraslih podganah. Kot kaže, je povečano izpostavljenost aliskirenu pri podganih mladičih mogoče pripisati manjši zrelosti prenašalca P-gp v gastrointestinalnem traktu. Obstaja torej možnost, da pri pediatričnih bolnikih z nezrelimi izlivnimi prenašalci MDR1 pride do prevelike izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Krospovidon, tipa A  
magnezijev stearat  
mikrokristalna celuloza  
povidon, K-30  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa·s)  
makrogol 4000  
smukec  
črni železov oksid (E 172)  
rdeči železov oksid (E 172)  
titanov dioksid (E 171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leti

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

##### Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:

Posamična pakiranja vsebujejo po 14, 28, 30, 50, 56, 90 ali 98 tablet.

Posamična pakiranja vsebujejo 56x1 tableto v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Skupna pakiranja vsebujejo 280 (20x14) tablet.

Skupna pakiranja vsebujejo 98 (2x49x1) tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

##### Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:

Posamična pakiranja vsebujejo po 14, 28, 30, 50, 56, 90 ali 98 tablet.

Posamična pakiranja vsebujejo 56x1 tableto v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Skupna pakiranja vsebujejo 280 (20x14) tablet.

Skupna pakiranja vsebujejo 98 (2x49x1) tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

##### Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete

EU/1/07/405/021-030

##### Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete

EU/1/07/405/031-040

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. avgust 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 22. maj 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE, KI VSEBUJE PCTFE/PVC PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete  
aliskiren

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
50 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
56 x 1 filmsko obložena tableta  
90 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

|                 |                                 |
|-----------------|---------------------------------|
| EU/1/07/405/021 | 14 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/022 | 28 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/023 | 30 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/024 | 50 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/025 | 56 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/026 | 56 x 1 filmsko obložena tableta |
| EU/1/07/405/027 | 90 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/028 | 98 filmsko obloženih tablet     |

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasilez 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**PRETISNI OMOT (KOLEDARSKO PAKIRANJE)**

**1. IME ZDRAVILA**

Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete  
aliskiren

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

LXO Ireland DAC

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

ponedeljek  
torek  
sreda  
četrtek  
petek  
sobota  
nedelja

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU, KI VSEBUJE PCTFE/PVC PRETISNE OMOTE (BREZ PODATKOV ZA "BLUE BOX")**

**1. IME ZDRAVILA**

Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete  
aliskiren

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.  
49 x 1 filmsko obložena tableta. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/07/405/029 | 98 filmsko obloženih tablet (2x49x1) |
| EU/1/07/405/030 | 280 filmsko obloženih tablet (20x14) |

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Rasilez 150 mg

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE PCTFE/PVC PRETISNE OMOTE (VKLJUČENI PODATKI ZA "BLUE BOX")**

**1. IME ZDRAVILA**

Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete  
aliskiren

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 280 (20 škatel po 14) filmsko obloženih tablet  
Skupno pakiranje: 98 (2 škatli po 49 x 1) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

**ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/07/405/029 | 98 filmsko obloženih tablet (2x49x1) |
| EU/1/07/405/030 | 280 filmsko obloženih tablet (20x14) |

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasilez 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE, KI VSEBUJE PCTFE/PVC PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete  
aliskiren

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
50 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
56 x 1 filmsko obložena tableta  
90 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

|                 |                                 |
|-----------------|---------------------------------|
| EU/1/07/405/031 | 14 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/032 | 28 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/033 | 30 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/034 | 50 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/035 | 56 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/036 | 56 x 1 filmsko obložena tableta |
| EU/1/07/405/037 | 90 filmsko obloženih tablet     |
| EU/1/07/405/038 | 98 filmsko obloženih tablet     |

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasilez 300 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**PRETISNI OMOT (KOLEDARSKO PAKIRANJE)**

**1. IME ZDRAVILA**

Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete  
aliskiren

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

LXO Ireland DAC

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

ponedeljek  
torek  
sreda  
četrtek  
petek  
sobota  
nedelja

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU, KI VSEBUJE PCTFE/PVC PRETISNE OMOTE (BREZ PODATKOV ZA "BLUE BOX")**

**1. IME ZDRAVILA**

Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete  
aliskiren

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.  
49 x 1 filmsko obložena tableta. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

**ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/07/405/039 | 98 filmsko obloženih tablet (2x49x1) |
| EU/1/07/405/040 | 280 filmsko obloženih tablet (20x14) |

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasilez 300 mg

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE PCTFE/PVC PRETISNE OMOTE (VKLJUČENI PODATKI ZA “BLUE BOX”)**

**1. IME ZDRAVILA**

Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete  
aliskiren

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 280 (20 škatel po 14) filmsko obloženih tablet  
Skupno pakiranje: 98 (2 škatli po 49 x 1) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

**ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/07/405/039 | 98 filmsko obloženih tablet (2x49x1) |
| EU/1/07/405/040 | 280 filmsko obloženih tablet (20x14) |

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasilez 300 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete

### Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete

aliskiren

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rasilez in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasilez
3. Kako jemati zdravilo Rasilez
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rasilez
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

## 1. Kaj je zdravilo Rasilez in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo vsebuje učinkovino z imenom aliskiren. Aliskiren sodi v skupino zdravil z imenom zaviralci renina. Zaviralci renina zmanjšujejo količino angiotenzina II, ki nastaja v telesu. Angiotenzin II povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar zviša krvni tlak. Zmanjšanje količine angiotenzina II omogoči krvnim žilam, da se sprostijo, kar zniža krvni tlak.

To pomaga zniževati visok krvni tlak pri odraslih bolnikih. Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če to traja dolgo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah in lahko povzroči možgansko kap, srčno popuščanje, srčni infarkt ali odpoved ledvic. Zniževanje krvnega tlaka na normalne vrednosti zmanjšuje tveganje, da bi prišlo do navedenih bolezni.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasilez

### Ne jemljite zdravila Rasilez

- če ste alergični na aliskiren ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če mislite, da bi lahko bili alergični, se posvetujte z zdravnikom;
- če ste imeli katero od naslednjih oblik angioedema (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanje obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika):
  - angioedem v času jemanja aliskirena;
  - prirojeni angioedem;
  - angioedem brez znanega vzroka;
- v zadnjih 6 mesecih nosečnosti ali če dojite, glejte poglavje 'Nosečnost in dojenje';
- če jemljete ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu), itakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb) ali če jemljete kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma);

- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
  - zaviralci encima angiotenzinske konvertaze, na primer enalapril, lizinopril ali ramipril, ali
  - antagonisti angiotenzinskih receptorjev II, na primer valsartan, telmisartan ali irbesartan;
- če je bolnik mlajši od 2 let.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Rasilez se posvetujte z zdravnikom:

- kadar jemljete diuretike (vrsta zdravil za odvajanje vode, ki povečuje količino urina, ki nastaja v telesu);
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
  - zaviralci encima angiotenzinske konvertaze, na primer enalapril, lizinopril ali ramipril, ali
  - antagonisti angiotenzinskih receptorjev II, na primer valsartan, telmisartan ali irbesartan;
- če imate okvarjeno delovanje ledvic bo vaš zdravnik pozorno premislil, ali je to zdravilo primerno za vas in vas bo mogoče želel pozorno spremljati;
- če ste že kdaj imeli angioedem (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanje obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika). V tem primeru prenehajte jemati to zdravilo in obvestite zdravnika;
- če imate stenozo ledvične arterije (zoženje krvnih žil, ki dovajajo kri do ene ali obeh ledvic);
- če imate hudo kongestivno popuščanje srca (oblika bolezni srca, pri kateri srce ne more načrpati dovolj krvi po telesu).

Če imate hudo in trdovratno drisko, morate prenehati z jemanjem zdravila Rasilez.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi poglavje »Ne jemljite zdravila Rasilez«.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila se nikakor ne sme uporabljati pri dojenčkih od rojstva do dopolnjenega 2. leta starosti, ne bi ga smeli uporabljati pri otrocih po dopolnjenem 2. letu in pred dopolnjenim 6. letom starosti, njegova uporaba pa ni priporočena niti pri otrocih in mladostnikih, ki so stari vsaj 6 in manj kot 18 let, saj varnost in koristi tega zdravila pri tej populaciji niso znane

### **Starejši**

Običajni priporočeni začetni odmerek aliskirena pri odraslih bolnikih, starih 65 let ali več, je 150 mg. Pri večini bolnikov, starih 65 let ali več, 300 mg odmerek zdravila Rasilez ni pokazal nobenih dodatnih koristi v zniževanju krvnega tlaka v primerjavi s 150 mg odmerkom.

### **Druga zdravila in zdravilo Rasilez**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Morda vam bo moral zdravnik spremeniti odmerke ali svetovati druge previdnostne ukrepe ali pa oboje, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vam povečajo količino kalija v krvi, med njimi so diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in dodatki kalija;
- furosemid ali torasemid, to sta zdravili, ki sodita v skupino zdravil imenovano diuretiki ali tablete za odvajanje vode, zaradi katerih se poveča količina urina, ki nastaja v telesu;
- zaviralci angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralci encima angiotenzinske konvertaze, (glejte tudi poglavji »Ne jemljite zdravila Rasilez« in »Opozorila in previdnostni ukrepi«)
- ketokonazol, to je zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb;
- verapamil, zdravilo za zniževanje visokega krvnega tlaka, uravnavanje srčnega ritma ali za

- zdravljenje angine pektoris;
- določene vrste zdravil proti bolečinam z imenom nesteroidna protivnetna zdravila.

### **Zdravilo Rasilez skupaj s hrano in pijačo**

To zdravilo je treba jemati ali z lahkim obrokom ali brez hrane enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Izogibati se morate jemanju tega zdravila skupaj s sadnim sokom in/ali z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi zeliščne čaje), saj lahko zmanjšajo učinkovitost tega zdravila.

### **Nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Če ste noseči, ne jemljite tega zdravila (glejte poglavje "Ne jemljite zdravila Rasilez"). Če zanosite v času jemanja tega zdravila, ga takoj prenehajte jemati in se pogovorite s svojim zdravnikom. Če menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem tega zdravila še preden zanosite in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto tega. Jemanje tega zdravila med zgodnjo nosečnostjo ni priporočljivo, ko pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

#### Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje s tem zdravilom ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zaradi tega zdravila boste morda nekoliko omotični in se zato ne boste mogli zbrati. Preden se namenite upravljati vozilo, uporabljati stroje ali opravljati druge dejavnosti, ki zahtevajo zbranost, morate dobro poznati svoj odziv na učinke tega zdravila.

## **3. Kako jemati zdravilo Rasilez**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo s tem povezanih težav. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Običajni začetni odmerek je ena 150-miligramska tableta enkrat na dan. Zdravilo začne zniževati krvni tlak v roku dveh tednov od začetka zdravljenja.

### **Starejši**

Običajni priporočeni začetni odmerek aliskirena pri starejših bolnikih je 150 mg. Pri večini bolnikov, starih 65 let ali več, odmerek 300 mg aliskirena ni pokazal dodatnih koristi pri zmanjševanju krvnega tlaka v primerjavi z odmerkom 150 mg.

Odvisno od vašega odziva na zdravljenje vam bo zdravnik morda predpisal višji odmerek, to je eno 300-miligramsko tableto na dan. Zdravnik vam lahko predpiše to zdravilo skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje visokega krvnega tlaka.

### **Način uporabe**

Tableto pogoltnite celo z malo vode. To zdravilo je treba jemati enkrat na dan, vedno s hrano ali vedno brez nje, najbolje vsak dan ob istem času. Vzpostavite primeren dnevni razpored, da bi lahko vzeli zdravilo vsak dan enako, v ustaljenih vzorcih glede na čas obrokov. Izogibati se morate jemanju tega zdravila skupaj s sadnim sokom in/ali z napitki, ki vsebujejo rastlinske izvlečke (kar vključuje tudi

zeliščne čaje). Zdravnik vam bo v času zdravljenja morda spremenil odmerek glede na odziv vašega krvnega tlaka.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rasilez, kot bi smeli**

Če ste pomotoma vzeli več tablet tega zdravila, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Rasilez**

Če pozabite vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preprosto vzemite samo naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni (pogostnost neznana):**

Do teh resnih neželenih učinkov je prišlo le pri majhnem številu bolnikov. **Če pride do katerega od spodaj navedenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:**

- huda alergijska reakcija s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, otekanje obraza, ustnic ali jezika, oteženo dihanje, omotičnost,

#### **Možni neželeni učinki:**

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi): driska, bolečine v sklepih (artralgija), zvišana raven kalija v krvi, omotičnost.

Občasni (lahko se pojavijo se pri največ 1 od 100 ljudi): kožni izpuščaj (to je lahko tudi znak alergijskih reakcij ali angioedema - glejte "Redki" neželeni učinki, spodaj), težave z ledvicami, vključno z akutno ledvično odpovedjo (zelo zmanjšanim nastajanjem urina), otekanje rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi), hude kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza in/ali reakcije ustne sluznice - rdeča koža, nastajanje mehurjev na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura), nizek krvni tlak, palpitacije, kašelj, srbenje, srbeč izpuščaj (koprivnica), zvišane vrednosti jetrnih encimov.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi): zvišana raven kreatinina v krvi, znižana raven hemoglobina v krvi (anemija), znižana raven rdečih krvnih celic, rdečina (eritem).

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): vrtoglavica, znižana raven natrija v krvi, zadihanost, občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, znaki bolezni jeter (občutek siljenja na bruhanje, izguba apetita, temno obarvan urin ali porumenevanje kože in oči).

**Če vas kateri od navedenih učinkov huje prizadene, obvestite svojega zdravnika. Morda boste morali prenehati z jemanjem zdravila Rasilez.**

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Rasilez

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Rasilez

- Učinkovina je aliskiren (v obliki hemifumarata).

#### Zdravilo Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete

- Ena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata). Druge sestavine zdravila so: krospovidon tipa A, hipromeloza substitucijski tip 2910 (3 mPa s), magnezijev stearat, makrogol 4000, mikrokristalna celuloza, povidon K-30, brezvodni koloidni silicijev dioksid, smukec, titanov dioksid (E 171), črni železov oksid (E 172), rdeči železov oksid (E 172).

#### Zdravilo Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete

- Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata). Druge sestavine zdravila so: krospovidon tipa A, hipromeloza substitucijski tip 2910 (3 mPa s), magnezijev stearat, makrogol 4000, mikrokristalna celuloza, povidon K-30, brezvodni koloidni silicijev dioksid, smukec, titanov dioksid (E 171), črni železov oksid (E 172), rdeči železov oksid (E 172).

### Izgled zdravila Rasilez in vsebina pakiranja

Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete so bikonveksne okrogle tablete svetlo roza barve, z oznako 'IL' na eni strani in 'NVR' na drugi.

Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete so bikonveksne ovalne tablete svetlo rdeče barve, z oznako 'IU' na eni strani in 'NVR' na drugi.

Zdravilo Rasilez 150 mg filmsko obložene tablete je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- Posamična pakiranja vsebujejo po 14, 28, 30, 50, 56, 90 ali 98 tablet.
- Posamična pakiranja vsebujejo 56x1 tableto v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.
- Skupna pakiranja vsebujejo po 280 (20x14) tablet.
- Skupna pakiranja vsebujejo 98 (2x49x1) tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Zdravilo Rasilez 300 mg filmsko obložene tablete je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- Posamična pakiranja vsebujejo po 14, 28, 30, 50, 56, 90 ali 98 tablet.
- Posamična pakiranja vsebujejo 56x1 tableto v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.
- Skupna pakiranja vsebujejo po 280 (20x14) tablet.
- Skupna pakiranja vsebujejo 98 (2x49x1) tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

LXO Ireland DAC

D'Olier Chambers  
16A D'Olier Street  
Dublin 2  
Irska

**Izdelovalec**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>