

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (*Aliskirenum*) (hemifumarato pavidalu).

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (*Aliskirenum*) (hemifumarato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rožinės spalvos, abipus išgaubta, apvali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „IL“, o kitoje – „NVR“.

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai raudonos spalvos, abipus išgaubta, ovali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „IU“, o kitoje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas suaugusiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Rasilez dozė yra 150 mg vieną kartą per parą. Jei kraujospūdis sumažėja nepakankamai, dozę galima padidinti iki 300 mg vieną kartą per parą.

Pradėjus gydyti 150 mg doze vieną kartą per parą, stipriausias antihipertenzinis poveikis pasireiškia per dvi savaites (85 – 90 % atvejų).

Rasilez gali būti skiriamas vienas arba kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo hipertenzijos, išskyrus kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) cukriniu diabetu sergantiems pacientams arba esant inkstų funkcijos sutrikimui (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Specialios populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Aliskireno nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min/1,73 m²).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė senyviems pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Vaikų populiacija

Rasilez negalima vartoti vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų. Rasilez neturėtų vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kadangi yra abejonių dėl saugumo, susijusių su galima per didelė aliskireno ekspozicija (žr. 4.3, 4.4, 5.2 ir 5.3 skyrius). Rasilez saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 6 iki 17 metų, dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose. Rasilez vartoti šiai populiacijai nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu. Rasilez reikia vartoti vieną kartą per parą visada valgio metu ar visada nevalgius, geriau kasdien tuo pačiu metu. Pacientai turi susidaryti patogų kasdienį vaistinio preparato vartojimo ir vienodą valgymo grafiką. Reikia vengti kartu vartoti vaisių sulčių ir (arba) gėrimų su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas) (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Anksčiau pasireiškusį angioneurozinę edema vartojant aliskireną.
- Paveldėta ar idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Kartu vartoti aliskireno su ciklosporinu ir itraconazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais ir kitais stipriais P-gp inhibitoriais (pvz., kvinidinu), negalima (žr. 4.5 skyrių).
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min/1,73 m²), Rasilez negalima vartoti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi (AKFI) arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi (ARB) (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendri

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Rasilez reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Aliskireno reikėtų atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (III-IV funkcinės klasės pagal NYHA (Niujorko širdies asociacijos) klasifikaciją) (žr. 5.1 skyrių).

Aliskireno reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumas ir kurie gydomi furozemidu ar torazemidu (žr. 4.5 skyrių).

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusių hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant šią sistemą veikiančių vaistinių preparatų derinius (žr. 5.1 skyrių). Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant aliskireno ir AKF inhibitorių arba ARB derinį. Vis dėlto, jei dvigubas slopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas ir kraujospūdį.

Simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika

Pradėjus skirti aliskireno toliau išvardytais atvejais gali pasireikšti simptominė hipotenzija:

- kai pacientų organizme yra žymus skysčių tūrio trūkumas arba kai pacientų organizme yra druskų trūkumas (pvz. vartojantiems dideles diuretikų dozes) arba
- kai aliskireno vartojama kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais.

Prieš pradėdant skirti Rasilez, būtina koreguoti skysčių tūrio ar druskų trūkumą organizme, arba gydyti labai atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu aliskirenas nebuvo tirtas hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (serumo kreatinino koncentracija $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas $\text{GFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija. Jo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{GFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Vaistiniam preparatui esant rinkoje, aliskirenu gydomiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atveju. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atveju, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistinių preparatų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinikoje praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume.

Inkstų arterijos stenozė

Apie aliskireno skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų funkcijos nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas aliskireno vartojimo metu šiam vaistiniam preparatui patekus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų, kad aliskirenu gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškėdavo po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius (ARB)), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB (žr. 4.8 skyrių).

Poregistracinio stebėjimo tyrimo metu pastebėta, kad aliskireno vartojimas kartu su AKF inhibitoriais ar ARB buvo susijęs su padidėjusia angioneurozinės edemos rizika. Šio poveikio mechanizmas nebuvo nustatytas. Apskritai, nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant aliskireno ir AKF inhibitorių arba ARB derinį (žr. anksčiau pateiktą poskyrį „Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas“ ir taip pat 4.5 ir 4.8 skyrius).

Būtina laikytis ypatingo atsargumo priemonių pacientams, linkusiems į padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradedant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia anafilaksinės reakcijos ar angioneurozinė edema, gydymą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Pacientai turi būti informuoti apie tai, kad praneštų gydytojui apie bet kokius galimus alerginių reakcijų požymius, ypač tokius kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, veido, galūnių, akių vokų, lūpų arba liežuvių patinimas. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Vaikų populiacija

Aliskirenas yra *P-glikoproteino* (P-gp) substratas, todėl vaikams, kurių P-gp vaistinių preparatų pernašos sistema nesubrendusi, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija. Amžiaus, kai pernašos sistema subręsta, apibrėžti negalima (žr. 5.2 ir 5.3 skyrius). Todėl Rasilez draudžiama vartoti vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų, taip pat šio vaistinio preparato neturi vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Aliskireno saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 6 iki 17 metų dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Negalima skirti (žr. 4.3 skyrių)

Stiprūs P-gp inhibitoriai

Vaistinių preparatų vienkartinių dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 mg ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) C_{max} maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir C_{max} atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vartoti nerekomenduojama

Vaisių sultys ir gėrimai su augalų ekstraktais

Vaisių sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Apelsinų arba obuolių sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo, atitinkamai, 62% arba 63%. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl vaisių sulčių sudedamųjų dalių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, vaisių sulčių negalima vartoti kartu su aliskirenu. Gėrimų su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas) vartojimo įtaka aliskireno absorbcijai neištirta. Tačiau, aliskireno rezorbciją potencialiai slopina junginiai, kurie veikia per organinių anijonų pernašos polipeptidą, ir kurių gausu vaisiuose, daržovėse ir daugelyje kitų augalinių produktų. Todėl gėrimų su augalų ekstraktais, įskaitant vaistažolių arbatas, negalima vartoti kartu su aliskirenu (žr. 4.2 skyrių).

Dviguba RAAS blokada su aliskirenu, ARB arba AKF inhibitoriais

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, ARB ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, insultas, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Atsargiai vartoti kartu su

P-gp sąveika

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai iki 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonažolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios vaistinių preparatų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamilium (240 mg), aliskireno AUC padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamilium, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t.y. dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamilium ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai

Vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei vartojama su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais, rekomenduojama reguliariai stebėti kalio koncentraciją.

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU)

NVNU gali mažinti aliskireno antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems asmenims), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą

(pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl aliskireno kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Furozemidas ir torazemidas

Aliskireno skiriant kartu su furozemidu, aliskireno farmakokinetika nepakito, tačiau furozemido poveikis sumažėjo iki 20-30 % (aliskireno poveikis skiriant furozemido į raumenis arba į veną, nebuvo tirtas). Skiriant kartotines furozemido (60 mg per parą) dozes kartu su aliskirenu (300 mg/parą) pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, natrio išsiskyrimas su šlapimu ir šlapimo tūris buvo sumažėjęs per pirmąsias 4 valandas atitinkamai 31 % ir 24 %, lyginant su vartojusiais vien furozemidą. Vidutinis pacientų, kurie buvo gydyti furozemidu ir 300 mg aliskirenu, svoris (84,6 kg), buvo didesnis nei tų pacientų, kurie buvo gydyti vien furozemidu (83,4 kg). Vartojusiems 150 mg per parą aliskireno buvo stebėti mažesni pokyčiai furozemido farmakokinetikai ir veiksmingumui.

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad kartu vartojant aliskireno reikėtų vartoti didesnes torazemido dozes. Žinoma, kad torazemido ekskreciją per inkstus reguliuoja organinių anijonų nešikliai (OAN). Per inkstus išskiriamas tik nedidelis aliskireno kiekis, o šlapime aptinkama tik 0,6 % išgerto aliskireno dozės (žr. 5.2 skyrių). Tačiau nustatyta, kad aliskirenas yra organinių anijonų pernašos polipeptido 1A2 (OAPP1A2) substratas (žr. tolesnį poskyrį „Organinių anijonų pernašos polipeptido (OAPP) inhibitoriai“), todėl trukdydamas absorbcijos procesą aliskirenas gali mažinti torazemido ekspoziciją plazmoje.

Pacientams, skiriant kartu aliskireno ir per burną vartojamų furozemido ar torazemido, rekomenduojama stebėti furozemido ar torazemido poveikį pradėdant skirti furozemidą, torazemidą arba aliskireną ar keičiant jų dozes, kad būtų išvengta galimo ekstraląstelinio skysčio kiekio ir panašių skysčių pertekliaus organizme būklės (žr. 4.4 skyrių).

Varfarinas

Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

Sąveika su maistu

Net ir maistas (turintis mažai ar daug riebalų) ženkliai sumažina aliskireno absorbciją, aliskireno veiksmingumas buvo panašus, kai vartojama nedaug pavalgis ar nevalgis (žr. 4.2 skyrių). Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad skirtingų maisto ir (arba) gėrimų tipų vartojimas galėtų sukelti papildomą (adityvų) poveikį, tačiau galima šio papildomo poveikio įtaka sumažėjusiam aliskireno biologiniam prieinamumui nebuvo ištirta, todėl jos atmesti negalima.

Farmakokinetinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Klinikinių farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais vaistiniais preparatais: acenokumaroliu, atenoliu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

Aliskireną skiriant kartu su metforminu (↓28 %), amlodipinu (↑29 %) arba cimetidinu (↑19 %), Rasilez C_{max} arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pusiausvyrinės Rasilez koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Kartu skiriamas Rasilez reikšmingai neįtakojo atorvastatino, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl Rasilez skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

Rasilez gali nežymiai mažinti digoksino ir verapamilio biologinį prieinamumą.

Su CYP450 susijusi vaistinių preparatų sąveika

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistinių preparatų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai veikia ir P-gp. Todėl aliskireno skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. 4.5 skyriuje kitą informaciją apie P-gp).

P-gp substratai arba silpni inhibitoriai

Reikšmingos sąveikos su atenololiu, digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pusiausvyrinei aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-gp yra svarbiausias Rasilez biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį Rasilez prieinamumą.

Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. Organic anion transporting polypeptide – OATP) inhibitoriai

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. ankstesnę poskyrį „Vaisių sultys ir gėrimai su augalų ekstraktais“).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų, aliskireno negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą arba ketinančioms pastoti moterims, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Bet kurių RAAS veikiančių preparatų skiriantis gydytojas turi įspėti vaisingas moteris apie galimą šių preparatų pavojų nėštumo metu. Jei gydoma moteris pastoja, atitinkamai vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar aliskirenas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Aliskirenas išsiskiria į žiurkių pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Aliskirenas nevartotinas žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rasilez gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant Rasilez retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą, kurios gautos vaistiniam preparatui patekus į rinką ir gali pasireikšti retai (mažiau nei 1 atvejis iš 1 000 pacientų). Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Lentelėse pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Aliskireno saugumas buvo ištirtas daugiau kaip 7 800 pacientų, daugiau kaip 2 300 iš jų buvo gydomi ilgiau kaip 6 mėnesius, o daugiau kaip 1 200 – virš 1 metų. Nepageidaujami poveikiai išvardyti pagal jų pasireiškimo dažnį, pradedant nuo pačių dažniausių ir naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni

($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė

Imuninės sistemos sutrikimai	
Reti:	anafilaksinės reakcijos, padidėjusio jautrumo reakcijos.
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni:	svaigulys.
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnis nežinomas:	svaigulys.
Širdies sutrikimai	
Nedažni:	palpitacijos, periferinė edema.
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni:	hipotenzija.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni:	kosulys.
Dažnis nežinomas:	dusulys.
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	viduriavimas.
Dažnis nežinomas:	pykinimas, vėmimas.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnis nežinomas:	sutrikusi kepenų veikla*, gelta, hepatitas, kepenų nepakankamumas**.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	sunkios odos reakcijos įskaitant <i>Stevens-Johnson</i> sindromą, toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir burnos gleivinės reakcijas, bėrimas, niežulys, dilgėlinė.
Reti:	angioneurozinė edema, eritema.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni:	artralgija.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni:	ūmus inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas.
Tyrimai	
Dažni:	hiperkalemija.
Nedažni:	padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.
Reti:	hemoglobino kiekio sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje.
Dažnis nežinomas:	hiponatremija.

*Pavieniai sutrikusios kepenų veiklos atvejai, kurie pasireiškė klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų nuokrypiais, rodančiais žymesnius kepenų funkcijos sutrikimus.

**Įskaitant vieną pranešimą gautą vaistiniam preparatui pasirodžius rinkoje apie „žaibinį kepenų nepakankamumą“, kai negalima atmesti, kad jį sukėlė aliskireno vartojimas.

Pateiktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Padidėjusio jautrumo reakcijos įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą

Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioedema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas) atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistiniam preparatui patekus į rinką. Daliai šių pacientų praityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (AKF inhibitorius ar ARB).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant ir anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Pasireiškus bet kokiems įtariamais padidėjusio jautrumo/angioneurozinės edemos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, galvos sukimuisi), pacientui reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Vaistiniam preparatui esant rinkoje, buvo gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų veiklos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant aliskireno įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito retai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, Rasilez kliniškai reikšmingai neįtakėjo bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL), trigliceridų ir gliukozės nevalgus bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas

Skiriant Rasilez stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, pvz., AKFI ir ARB.

Kalio koncentracija serume

Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o ši poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistinių preparatų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume.

Vaikų populiacija

Aliskireno saugumas buvo vertintas daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, 8 savaitių trukmės tyrimo metu, kuriame dalyvavo 267 hipertenzija sirgę vaikai nuo 6 iki 17 metų, daugiausia turintys antsvorį ar nutukę, vėliau ir tęstinio 52 savaitių trukmės tyrimo metu, kuriame dalyvavo 208 gydyti pacientai. Atliktas papildomas 52–104 savaitių trukmės neintervencinis tęstinis stebėjimo tyrimas, kuriame dalyvavo 106 pacientai (jiems nebuvo skirtas tiriamasis gydymas). Jo tikslas – įvertinti ilgalaikį saugumą augimo ir raidos atžvilgiu 6–17 metų amžiaus hipertenzija (pirmine arba antrine) pagrindinio tyrimo pradinio įvertinimo metu sirgusiems vaikams, kurie anksčiau buvo gydomi aliskirenu.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams paprastai buvo panašus į pasireiškiantį hipertenzija sergantiems suaugusiesiems. Remiantis fizinės raidos, įvertintos pirmine ar antrine hipertenzija sergantiems pacientams, ir neurokognityvinės raidos, įvertintos tik antrine hipertenzija sergantiems pacientams (19 pacientų: 9 anksčiau gydytiems aliskirenu ir 10 anksčiau gydytų enalaprilium), vertinimais, skiriant aliskireno iki vieno metų, bendro kliniškai reikšmingo neigiamo poveikio vaikams nuo 6 iki 17 metų nenustatyta (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Apie perdozavimo atvejus žmonėms duomenų nedaug. Labiausia tikėtina, kad perdozavus dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireiškė hipotenzija.

Gydymas

Jei pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominių gydymą.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (< 2 % geriamojo vaistinio preparato klirenso). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys preparatai, renino inhibitoriai, ATC kodas – C09XA02

Veikimo mechanizmas

Aliskirenas yra geriamasis, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Farmakodinaminis poveikis

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno vartimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kiekį. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys preparatai (AKFI ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50 – 80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais preparatais nuo hipertenzijos. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaistinio preparato dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaistinio preparato koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85 – 90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir

etninės grupės. Aliskirenas buvo iširtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Aliskireno monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių vaistinių preparatų nuo hipertenzijos, tarp jų ir AKFI bei ARB. 12 savaičių skiriant 300 mg Rasilez dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretiko hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg.

Buvo atlikti vaistinių preparatų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su HCTZ, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Jie pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su HCTZ. Pacientams, kuriems nepakako 5 mg kalcio kanalų blokatoriaus amlodipino dozės, pridėjus 150 mg aliskireno dozę, pasireiškė panašus kraujospūdį mažinantis poveikis, kaip ir padidinus amlodipino dozę iki 10 mg, tačiau pirmuoju atveju buvo mažesnis edemų pasireiškimo dažnis (2,1 % aliskireno 150 mg ir amlodipino 5 mg grupėje, palyginus su 11,2 % amlodipino 10 mg grupe).

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramipriliumi veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusių grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistinių preparatų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusių grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusių grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviems (≥ 65 metų) ir labai senyviems pacientams (30 % pacientų buvo ≥ 75 metų) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno dozę, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaistinio preparato dozes. Bendri, klinikinių tyrimų, trukusių iki 12 mėnesių, veiksmingumo ir saugumo analizės duomenys, neparodė statistiškai reikšmingo kraujospūdžio sumažėjimo skirtumo, lyginant 300 mg aliskireno su 150 mg aliskireno vartojusių senyvo amžiaus pacientų (≥ 65 metai) duomenimis.

Nutukusiems hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems nepakako 25 mg HCTZ dozės, papildomai paskyrus 300 mg aliskireno, pasireiškė panašus papildomas kraujospūdį mažinantis poveikis, kaip ir papildomai paskyrus 300 mg irbesartano arba 10 mg amlodipino.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Rasilez gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukelė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien aliskirenu gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (< 1 %) Rasilez skiriant kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo hipertenzijos. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, 820 dalyvavusių pacientų, kuriems buvo išeminis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, prie įprastinio gydymo pridėjus aliskireno ir lyginant su placebo, nenustatyta skilvelio remodeliavimo rodiklių pokyčių, kurie vertinami pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolės tūrį.

Bendras mirčių dėl širdies bei kraujagyslių sutrikimų, hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo, pakartotinio miokardo infarkto, insulto ir atgaivinimo po staigios mirties atvejų dažnis buvo panašus aliskireno vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams reikšmingai dažniau nei placebo grupės pacientams pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir sutrikusios inkstų veiklos atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąja liga nesirgo. Prieš pradėdami dalyvauti tyrime daugeliui pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jų skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Galutiniai tyrimo rezultatai parodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,097 placebo grupės naudai (95,4 % pasikliautinumo intervalas: 0,987, 1,218, 2-kryptis $p = 0,0787$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis (38,2 % lyginant su 30,3 %). Ypatingai padidėjo inkstų funkcijos sutrikimų (14,5 % lyginant su 12,4 %), hiperkalemijos (39,1 % lyginant su 29,0 %), su hipotenzija susijusių reiškinių (19,9 % lyginant su 16,3 %) ir patvirtintų insulto vertinamųjų baigčių (3,4 % lyginant su 2,7 %) pasireiškimo dažnis. Padidėjęs insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakankamumu.

Dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo metu buvo tiriamas 150 mg aliskireno dozės poveikis (jei gerai toleravo, didinta iki 300 mg), skiriant kartu su įprastiniu gydymu 1 639 pacientams su sumažėjusia širdies išstūmimo frakcija hospitalizavimo dėl ūminio širdies nepakankamumo (III-IV funkcinės klasės pagal *NYHA*) metu, kurie buvo hemodinamiškai stabilūs atrankos metu. Pirminė vertinamoji baigtis buvo mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligų ar per 6 mėnesius pakartotinė hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo; antrinės vertinamosios baigtys buvo vertinamos po 12 mėnesių.

Tyrimas neparodė aliskireno naudos, kai buvo skiriama aliskireno kartu su įprastiniu ūminio širdies nepakankamumo gydymu, ir didino širdies ir kraujagyslių nepageidaujamų reiškinių riziką cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Tyrimo rezultatai parodė nereikšmingą aliskireno poveikį, rizikos santykis buvo 0,92 (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,76-1,12; $p = 0,41$, aliskirenas palyginti su placebo). Per 12 mėnesių buvo pranešta apie skirtingą gydymo aliskirenu poveikį bendram mirtingumui priklausomai nuo sergamumo cukriniu diabetu. Pacientų, kurie sirgo cukriniu diabetu pogrupyje rizikos santykis buvo 1,64 placebo naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 1,15-2,33), tuo tarpu rizikos santykis pacientų, kurie nesirgo cukriniu diabetu pogrupyje, buvo 0,69 aliskireno naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,50-0,94); $p = 0,0003$. Padidėjęs hiperkalemijos (20,9 % prieš 17,5%), inkstų nepakankamumo/inkstų sutrikimo (16,6 % prieš 12,1 %) ir hipotenzijos atvejų skaičius (17,1 % prieš 12,6 %), buvo stebėtas aliskireno grupėje lyginant su placebo grupe ir dažniau pasireiškė pacientams, kurie sirgo cukriniu diabetu.

Aliskireno poveikis mažinant mirtingumą ir sergamumą širdies bei kraujagyslių ligomis buvo ištirtas atlikus dvigubai koduotą, veikliuoliu preparatu kontroliuojamą, atsitiktinių imčių tyrimą; šiame tyrime dalyvavo 7 064 pacientai, kurie sirgo lėtiniu širdies nepakankamumu ir kuriems buvo sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, o 62 % pacientų anksčiau buvo nustatyta hipertenzija. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligų bei pirmosios hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rodiklis.

Šio tyrimo metu tikslinės 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su tikslinės 20 mg enalaprilio dozės poveikiu, šių preparatų pridėjus prie įprastinio gydymo, kurį sudarė beta

adrenoblokatorius (ir mineralokortikoidų receptorių blokatorius 37 % pacientų) bei pagal poreikį skiriamas diuretikas. Tyrimo metu taip pat buvo vertinamas aliskireno ir enalaprilio derinio poveikis. Vidutinė stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 3,5 metų. Galutiniai šio tyrimo rezultatai neįrodė statistiškai reikšmingo skirtumo, kad aliskireno poveikis yra ne prastesnis nei enalaprilio poveikis pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, tačiau nebuvo nustatyta esminių skirtumų tarp minėtų baigčių pasireiškimo dažnio tarp aliskireno ir enalaprilio vartojusiųjų grupių (rizikos santykis (RS) lygus 0,99, o 95 % pasikliautinumo intervalas (PI): 0,90-1,10). Nenustatyta reikšmingai naudingesnio poveikio aliskireno paskyrus kartu su gydymu enalaprilium (pagrindinė vertinamoji baigtis: rizikos santykis lygus 0,93, o 95 % pasikliautinumo intervalas: 0,85-1,03; $p = 0,1724$, kai lyginamas derinio poveikis su enalaprilio poveikiu). Vaistinių preparatų poveikis buvo panašus tiek pacientams, sirgusiems diabetu, tiek ir sirgusiems inkstų nepakankamumu. Patvirtinto insulto pasireiškimo dažnis reikšmingai nesiskyrė aliskireno ir enalaprilio vartojusiųjų grupėse (4,4 %, lyginant su 4,0 %; RS = 1,12; 95 % PI 0,848, 1,485), o taip pat ir vaistinių preparatų derinio bei enalaprilio vartojusiųjų grupėse (3,7 %, lyginant su 4,0 %; RS = 0,93; 95 % PI 0,697, 1,251). Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis buvo kiek didesnis diabetu sirgusiems pacientams arba tiems, kuriems GFG buvo $< 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, o taip pat ≥ 65 metų amžiaus pacientams; tačiau skirtumo tarp aliskireno ir enalaprilio vartojusiųjų pacientų grupių nenustatyta.

Tam tikrų nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis aliskireno ir enalaprilio vartojusiųjų grupėse buvo panašus, tačiau nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis skiriant aliskireno ir enalaprilio derinio: hiperkalemija (21,4 %, 13,2 % ir 15,9 % atitinkamai skiriant vaistinių preparatų derinio, aliskireno ar enalaprilio); inkstų funkcijos sutrikimas ar inkstų nepakankamumas (23,2 %, 17,4 % ir 18,7 %) bei su hipotenzija susiję reiškiniai (27,0 %, 22,3 % ir 22,4 %).

Nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis sinkopių pasireiškimo dažnis skiriant aliskireno ir enalaprilio derinio, lyginant su vartojusiais enalaprilio, tiek bendrojoje populiacijoje (4,2 %, lyginant su 2,8 %; santykinė rizika 1,51; 95 % PI 1,11-2,05), tiek ir pogrupiuose su NYHA I/II (4,8 %, lyginant su 3,0 %; santykinė rizika 1,62; 95 % PI 1,14-2,29).

Prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnis buvo 11,1 %, 13,3 % ir 11,0 % atitinkamai vaistinių preparatų derinio, aliskireno ar enalaprilio vartojusiųjų grupėse.

Vartojusiesiems aliskireno, lyginant su enalaprilio grupe, taip pat nustatyti statistiškai reikšmingai didesni širdies nepakankamumo ir išeminio insulto pasireiškimo dažniai pacientams, kuriems buvo NYHA I/II klasių širdies nepakankamumas ir hipertenzija, bei didesni lėtinio širdies nepakankamumo ir skilvelių ekstrasistolijų pasireiškimo dažniai pacientams, kuriems buvo NYHA III/IV klasių širdies nepakankamumas ir hipertenzija. Skiriant aliskireno ir enalaprilio derinio, lyginant su vartojusiais enalaprilio, nustatyti statistiškai reikšmingi nestabilios krūtinės anginos pasireiškimo dažnio skirtumai.

Senyvų pacientų, kuriems anksčiau buvo nustatyta hipertenzija ir I-II klasių lėtinis širdies nepakankamumas, pogrupyje nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingų veiksmingumo ar saugumo analizės duomenų skirtumų, lyginant su bendrosios tiriamosios populiacijos duomenimis.

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklo, placebo ir aktyviuoju preparatu kontroliuoto klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaistinio preparato poveikio QT intervalui nepastebėta.

Vaikų populiacija

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, 8 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, kai vien aliskireno buvo skiriama 267 hipertenzija sirgusiems vaikams nuo 6 iki 17 metų, daugiausia turintiems antsvorį ar nutukusius (3 dozių grupėse pagal kūno svorio kategoriją [nuo $\geq 20 \text{ kg}$ iki $< 50 \text{ kg}$; nuo $\geq 50 \text{ kg}$ iki $< 80 \text{ kg}$; nuo $\geq 80 \text{ kg}$ iki $\leq 150 \text{ kg}$]: maža 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg kūno svorio] dozė; vidutinė 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg] dozė; ir didelė 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg] dozė, o dozių skirtumas tarp mažos, vidutinės ir didelės dozių grupių buvo platus [santykiu 1:6:24]),

nustatyta, kad pradinės 4 savaičių trukmės dozės paieškos tyrimo fazės (1-osios fazės) metu aliskirenas sumažino gydytojo kabinete ir namuose išmatuojamą kraujospūdį, o poveikis buvo nuo dozės priklausomo pobūdžio. Tačiau vėlesnės 4 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, vaistinio preparato vartojimo nutraukimo tyrimo fazės (2-osios fazės) metu aliskireno poveikis beveik sutapo su nustatytu poveikiu tiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo pakeistas į placebo, visose dozių grupėse (mažos dozės grupėje $p = 0,8894$; vidutinės dozės grupėje $p = 0,9511$; didelės dozės grupėje $p = 0,0563$). Vidutinis skirtumas tarp aliskireno ir placebo poveikių mažos ir vidutinės dozių grupėse buvo $< 0,2$ mmHg. Šio tyrimo metu aliskirenas buvo gerai toleruojamas.

Šis tyrimas buvo pratęstas atliekant 52 savaičių trukmės dvigubai koduotą atsitiktinių imčių tyrimą, skirtą įvertinti aliskireno saugumą, toleravimą ir veiksmingumą, lyginant su enalaprilio poveikiu, 208 hipertenzija sergantiems vaikams, kurių amžius buvo 6–17 metų (ankstesniojo tyrimo pradžioje). Pradinė dozė kiekvienoje tiriamojame grupėje buvo pasirenkama priklausomai nuo kūno svorio, kuris buvo suskirstytas į tokias grupes: nuo ≥ 20 kg iki < 50 kg, nuo ≥ 50 kg iki < 80 kg ir nuo ≥ 80 kg iki ≤ 150 kg. Pradinė aliskireno dozė mažo, vidutinio ir didelio kūno svorio grupėse buvo, atitinkamai, 37,5/75/150 mg. Pradinės enalaprilio dozės mažo, vidutinio ir didelio kūno svorio grupėse buvo, atitinkamai, 2,5/5/10 mg. Prireikus buvo leidžiama titruoti atitinkamo tiriamojo vaistinio preparato dozes jas dvigubinant iki didžiausios pagal kūno svorį nustatomos dozės, neviršijant toliau nurodytų atitinkamų reikšmių – 600 mg (didžiausios suaugusiesiems tirtos dozės) aliskireno ir 40 mg enalaprilio nuo ≥ 80 kg iki ≤ 150 kg svorio grupėje, jeigu mediciniškai prireiktų kontroliuoti vidutinį sistolinį kraujospūdį sėdint (vSKs) (t.y., vSKs turi būti mažesnis nei 90-osios procentilės reikšmė pagal amžių, lytį ir ūgį). Apibendrinant, vidutinis pacientų amžius buvo 11,8 metų, o 48,6 % pacientų buvo 6–11 metų amžiaus grupėje ir 51,4 % – 12–17 metų amžiaus grupėje. Vidutinis kūno svoris buvo 68,0 kg, o 57,7 % pacientų KMI buvo lygus ar didesnis nei 95-osios procentilės reikšmė pagal amžių ir lytį. Šio tęstinio tyrimo pabaigoje visoje analizuojamoje populiacijoje vSKs pokytis nuo pradinių reikšmių aliskireno ir enalaprilio grupėse buvo panašus (7,63 mmHg lyginant su 7,94 mmHg). Tačiau reikšmingos ne prastesnio poveikio reikšmės nebuvo pasiektos, kai analizė buvo atliekama protokolo reikalavimus atitinkančioje populiacijoje, o nustatytas vSKs pokyčio nuo pradinių reikšmių mažiausio kvadranto vidurkis buvo $-7,84$ mmHg aliskireno grupėje ir $-9,04$ mmHg vartojusiesiems enalaprilio. Be to, dėl leisto dozės titravimo mediciniškai prireikus kontroliuoti vSKs, negalima pateikti jokių išvadų apie tinkamą aliskireno dozavimą pacientams nuo 6 iki 17 metų.

Po pirmojo 52 savaičių tęstinio tyrimo tinkami vyriškos ir moteriškos lyties pacientai vaikai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sergantys pirmine arba antrine hipertenzija, buvo įtraukti į 52–104 savaičių neintervencinį tęstinį stebėjimo tyrimą be terapijos, skirtą ilgalaikiam (angl. *long-term*, LT) augimui ir raidai įvertinti, matuojant ūgį ir svorį, taip pat atliekant neurokognityvinės raidos ir inkstų funkcijos įvertinimą kaip tolesnio stebėjimo priemonės tik antrine hipertenzija sergantiems pacientams (19 pacientų: 9 anksčiau gydytiems aliskirenu ir 10 anksčiau gydytų enalaprilium).

Nuo pradinio įvertinimo iki LT 18 vizito (104 savaitės) tarp gydymo grupių vidutinių svorio, ūgio ar KMI pokyčių statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo (pirminė analizė).

Abiejų grupių pacientams po 104 savaičių (per LT 19 vizitą [156 savaitės]) svorio ir KMI mažiausių kvadratų (angl. *least square*, LS) vidurkis sumažėjo nuo reikšmės per pradinį įvertinimą; šiek tiek daugiau sumažėjo aliskireno gydytos grupės reikšmė, lyginant su enalaprilium gydytos grupės.

Ūgio LS vidurkis padidėjo daugiau nuo reikšmės per pradinį įvertinimą po 104 savaičių (per LT 19 vizitą [156 savaitės], antrinės hipertenzijos pacientai), lyginant su padidėjimu, stebėtu po 52 savaičių (per LT 18 vizitą [104 savaitės], pirminės hipertenzijos pacientai); to galima tikėtis iš šių augančių pacientų vaikų.

Daugumos neurokognityvinės raidos įvertinimo testų rezultatai buvo šiek tiek geresni; skirtumas tarp gydymo grupių nebuvo reikšmingas.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti aliskireno tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis dėl hipertenzijos (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1 - 3 valandų. Absolutus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2 – 3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno C_{max} ir iki 70 % AUC. Nedaug riebalų turintis maistas sumažina C_{max} iki 76% ir AUC_{0-tau} iki 67% hipertenzija sergantiesiems pacientams. Tačiau aliskireno veiksmingumas buvo panašus, kai vartojama nedaug pavalgis arba nevalgius. Pastovi koncentracija plazmoje, vaistinio preparato vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5 - 7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei vaistinio preparato koncentracija išgėrus vienkartinę dozę.

Pernašos baltymai

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pastovi koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t.y. didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47 – 51 %); nuo vaistinio preparato koncentracijos tai nepriklauso.

Biotransformacija

Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4.

Eliminacija

Vidutinis pusinės vaistinio preparato eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 0,6 % išgertos vaistinio preparato dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vaistinio preparato ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75–600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pastovią koncentraciją plazmoje, tokia netiesinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo tiesinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Pacientų savybės

Aliskirenas yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pastovi jo koncentracija), santykinis vaistinio preparato AUC ir C_{max} svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės gydymo dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Jo nerekomenduojama

skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireno farmakokinetika iširta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug (C_{max} rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl šiems pacientams pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Senyviems (vyresniems kaip 65 metų) pacientams vaistinio preparato AUC 50 % didesnė nei jauniems asmenims. Pacientų lytis, kūno svoris ir etninė grupė kliniškai reikšmingos įtakos aliskireno farmakokinetikai neturi.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos tyrimo duomenimis, 39 hipertenzija sergantiems nuo 6 iki 17 metų vaikams skiriant po 2 mg/kg arba 6 mg/kg kūno svorio aliskireno dozes per parą granulių pavidalu (po 3,125 mg tabletėje), jiems farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į suaugusiesiems nustatytus šiuos rodiklius. Šio tyrimo duomenys nerodo, kad amžius, kūno svoris ar lytis turėtų reikšmingos įtakos sisteminei aliskireno ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

8 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto aliskireno monoterapijos tyrimo metu, kuriame dalyvavo 267 hipertenzija sirgę vaikai nuo 6 iki 17 metų, daugiausia turintys antsvorį ar nutukę, nevalgius aliskireno koncentracija iki 28 dienos buvo panaši į stebėtą kitų dviejų tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugusieji ir vaikai, vartoję panašias aliskireno dozes (žr. 5.1 skyrių).

In vitro atlikto MDR1 aktyvumo žmogaus audiniuose tyrimo rezultatai parodė nuo amžiaus ir audinio priklausomą MDR1 (P-gp) pernašos sistemos subrendimo pobūdį. Pastebėti dideli mRNR ekspresijos lygių (iki 600 kartų) skirtumai atskiriems asmenims. Kepenų MDR1 mRNR ekspresija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė vaisių, naujagimių ir jaunesnių kaip 23 mėnesių kūdikių mėginiuose.

Amžiaus, kai pernašos sistema subręsta, apibrėžti negalima. Vaikams, kurių MDR1 (P-gp) sistema nesubrendusi, gali susidaryti per didelė aliskireno ekspozicija (žr. ankstesnį poskyrį „Pernašos baltymai“ bei 4.2, 4.4 ir 5.3 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo aliskireno poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių funkcijai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą lokalų dirginamąjį vaistinio preparato poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimo su transgeninėmis pelėmis duomenimis, kancerogeninio aliskireno poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi.

Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi lokaliu dirginamuoju vaistinio preparato poveikiu (virškinimo traktui), tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaistinio preparato dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9 - 11 kartų mažesnę dozę remiantis vaistinio preparato koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaistinio preparato koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą doze žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimais mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio neturi. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaistinio preparato skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaistinio preparato ekspozicija buvo atitinkamai 1 – 4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Toksiškumo tyrimo su 8 dienų amžiaus žiurkių jaunikliais metu, skiriant aliskireno 100 mg/kg kūno svorio per parą dozę ir 300 mg/kg kūno svorio per parą dozę (2,3 ir 6,8 karto didesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui), grupėse buvo pastebėtas didelis gaištamumas ir sunkus sergamumas. Kito toksiškumo tyrimo su 14 dienų amžiaus žiurkių jaunikliais metu, skiriant aliskireno 300 mg/kg kūno svorio per parą dozę (8,5 karto didesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui), grupėje pastebėta uždelsto gaišimo atvejų. Sisteminė aliskireno ekspozicija 8 dienų amžiaus žiurkėms buvo > 400 kartų didesnė, lyginant su suaugusiomis žiurkėmis. Mechanistinio tyrimo rezultatai parodė, kad MDR1 (P-gp) genų ekspresija žiurkių jaunikliams buvo reikšmingai mažesnė, lyginant su suaugusių žiurkių. Padidėjęs aliskireno ekspozicijos pokytis žiurkių jaunikliams pasireiškė daugiausia bręstant, kai virškinimo trakte trūksta P-gp. Todėl yra galimybė susidaryti per didelei aliskireno ekspozicijai vaikams, kuriems yra nebrandi MDR1 eliminacijos sistema (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Krospovidonas (A tipo)
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Povidonas K30
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Hipromeliozė, 2910 tipo pakaitalas (3 mPa·s)
Makrogolis 4000
Talkas
Juodasis geležies oksidas (E 172)
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės

Vienetinės pakuotės, kuriose yra 14, 28, 30, 50, 56, 90 arba 98 tabletės.

Vienetinės pakuotės, kuriose yra 56x1 tabletės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 280 (20x14) tablečių.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 98 (2x49x1) tabletės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės:

Vienetinės pakuotės, kuriose yra 14, 28, 30, 50, 56, 90 arba 98 tabletės.

Vienetinės pakuotės, kuriose yra 56x1 tabletės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 280 (20x14) tablečių.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 98 (2x49x1) tabletės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/07/405/031-040

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. rugpjūčio 22 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. gegužės 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyname Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI KURIOJE YRA PCTFE/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/405/021	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/405/022	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/405/023	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/405/024	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/405/025	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/405/026	56 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/405/027	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/405/028	98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasilez 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ
LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (KALENDORIUS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Noden Pharma DAC

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOS DĖŽUTĖS),
KURIOJE YRA PCTFE/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.
49 x1 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/405/029	98 plėvele dengtos tabletės (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasilez 150 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNĄ DĖŽUTĖ),
KURIOJE YRA PCTFE/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė: 280 (20 pakuočių po 14) plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotė: 98 (2 pakuotės po 49 x 1) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/405/029	98 plėvele dengtos tabletės (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasilez 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI, KURIOJE YRA PCTFE/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/405/031	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/405/032	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/405/033	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/405/034	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/405/035	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/405/036	56 x1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/405/037	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/405/038	98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasilez 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ
LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (KALENDORIUS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Noden Pharma DAC

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOS DĖŽUTĖS),
KURIOJE YRA PCTFE/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenium

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.
49 x 1 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/405/039	98 plėvele dengtos tabletės (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasilez 300 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNĄ DĖŽUTĖ), KURIOJE YRA PCTFE/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 280 (20 pakuočių po 14) plėvele dengtų tablečių
Sudėtinė pakuotė: 98 (2 pakuotės po 49 x 1) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/405/039	98 plėvele dengtos tabletės (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasilez 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės

Aliskirenas (*Aliskirenum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rasilez ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rasilez
3. Kaip vartoti Rasilez
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rasilez
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rasilez ir kam jis vartojamas

Šio vaisto sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos aliskirenu. Aliskirenas priklauso vaistų grupei, vadinamai renino inhibitoriais. Renino inhibitoriai sumažina organizme gaminamo angiotenzino II kiekį. Angiotenzinas II skatina siaurėti kraujagysles ir dėl to didėja kraujospūdis. Sumažėjus angiotenzino II kiekiui, kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis mažėja.

Tai padeda sumažinti padidėjusį kraujospūdį suaugusiems pacientams. Padidėjęs kraujospūdis didina krūvį širdžiai ir arterijoms. Jei kraujospūdis yra padidėjęs ilgai, tokia būklė gali pažeisti galvos smegenų, širdies ir inkstų kraujagysles bei sukelti insultą, širdies nepakankamumą, širdies smūgį ar inkstų funkcijos nepakankamumą. Sumažinus kraujospūdį iki normalaus, minėtų ligų išsivystymo pavojus sumažėja.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rasilez

Rasilez vartoti negalima

- jeigu yra alergija aliskirenui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei manote, kad galite būti alergiškas, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums buvo pasireiškusios žemiau išvardintos angioneurozinės edemos formos (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas):
 - angioneurozinė edema (vartojant aliskireno),
 - paveldima angioneurozinė edema,
 - nežinomos kilmės angioneurozinė edema.
- 6 paskutinius mėnesius arba žindymo laikotarpyje, žr. sk. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.
- jeigu Jūs vartojate ciklosporino (organų atmetimui po transplantacijos išvengti arba kitoms būklėms, pavyzdžiui, reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti vartojamo vaisto), itrakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti) arba kvinidina (širdies ritmo atstatymui vartojamą vaistą).

- jeigu Jūs sergate diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas vienos iš šių grupių vaistas, skirtas padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, toks kaip enalaprilis, lizinoprilis, ramiprilis
 arba
 - angiotenzino II receptoriaus blokatorius, toks kaip valsartanas, telmisartanas, irbesartanas.
- jeigu pacientui yra mažiau kaip 2 metai.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Rasilez:

- jeigu Jūs vartojate diuretikų (šlapimą varančių vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį);
- jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šioms grupėms priskirtų vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, tokį kaip enalaprilis, lizinoprilis, ramiprilis
 arba
 - angiotenzino II receptoriaus blokatorių, tokį kaip valsartanas, telmisartanas, irbesartanas.
- jeigu Jums sutrikusi inkstų veikla, Jūsų gydytojas įvertins ar skirti Jums šio vaisto ir gali norėti Jus atidžiau stebėti;
- jeigu Jums buvo pasireiškusi angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas); jei taip atsitiktų, nutraukite šio vaisto vartojimą ir kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jums yra inkstų arterijos stenozė (susiaurėjusios kraujagyslės viename ar abiejuose inkstuose);
- jeigu Jums yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (širdies liga, kai širdis negali tiekti pakankamai kraujo į įvairias kūno dalis).

Jei Jums atsirado sunkus ar nuolatinis viduriavimas, Rasilez vartojimą nutraukite.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite poskyrį „Rasilez vartoti negalima“.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto draudžiama vartoti kūdikiams nuo gimimo iki mažiau kaip 2 metų. Vaisto neturi vartoti vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, ir jo nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų. Taip nurodoma dėl to, kad šio vaisto saugumas ir nauda šiai populiacijai yra nežinomi.

Senyviems pacientams

Įprastinė rekomenduojama pradinė aliskireno dozė 65 metų ar vyresniems senyviems pacientams yra 150 mg. Daugumai 65 metų ir vyresniems pacientams 300 mg Rasilez dozė nedavė papildomos naudos kraujospūdžio mažinimui lyginant su 150 mg doze.

Kiti vaistai ir Rasilez

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojui gali reikėti keisti Jums paskirtą dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių, jei vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų:

- kalio kiekį kraujyje didinančių vaistų, įskaitant kalį organizme sulaikančius diuretikus ir kalio turinčius papildus;
- furozemido ar torazemido, kurie priklauso diuretikų arba šlapimą varančių vaistų grupei ir kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti;

- Jeigu vartojate angiotenzino II receptoriaus blokatorių arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (žiūrėkite poskyrius „Rasilez vartoti negalima“ ir „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).
- ketokonazolo, vaisto grybelinei infekcijai gydyti;
- verapamilio, vaisto, skirto mažinti aukštą kraujospūdį, atstatyti širdies ritmą arba gydyti krūtinės anginą;
- tam tikro tipo nuskausminamuosius, tokius kaip nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Rasilez vartojimas su maistu ir gėrimais

Šio vaisto reikia vartoti arba nedaug pavalgius, arba nevalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Turite vengti šio vaisto vartoti kartu su vaisių sultimis ir (arba) gėrimais su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas), nes tai gali sumažinti šio vaisto veiksmingumą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėščiosioms šio vaisto vartoti negalima (žr. skyrių „Rasilez vartoti negalima“). Jeigu Jūs pastojote tuo metu, kai vartojote šį vaistą, skubiai nutraukite jo vartojimą ir pasakykite apie tai gydytojui. Jei manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jūsų gydytojas turbūt lieps Jums nebevartoti šio vaisto prieš planuojant pastojimą, ir paskirs kitą vaistą vietoje šio vaisto. Jis yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes vartojamas po trečiojo nėštumo mėnesio jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Šis vaistas nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami šį vaistą Jūs galite jausti svaigulį, todėl gali sutrikti gebėjimas susikaupti. Prieš pradėdami vairuoti, valdyti mechanizmus ar atlikti kitą dėmesio reikalaujantį darbą, įsitikinkite, kaip šis vaistas Jus veikia.

3. Kaip vartoti Rasilez

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Žmonės, kurių kraujospūdis padidėjęs, dažnai nepastebi jokių šios būklės požymių. Daugelis jaučiasi gerai. Labai svarbu, kad vaisto vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Tuomet bus geresni gydymo rezultatai ir pasireikš mažiau šalutinių reiškinių. Lankykitės pas gydytoją, net jei gerai jaučiatės.

Įprasta pradinė vaisto dozė yra po vieną 150 mg tabletę vieną kartą per parą. Kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po dviejų savaitių nuo gydymo pradžios.

Senyviems žmonėms

Įprastinė rekomenduojama pradinė aliskireno dozė 65 metų ar vyresniems senyviems pacientams yra 150 mg. Daugumai 65 metų ir vyresniems pacientams 300 mg aliskireno dozė nedavė papildomos naudos kraujospūdžio mažinimui lyginant su 150 mg doze.

Atsižvelgdamas į vaisto poveikį, gydytojas gali Jums skirti didesnę dozę – po vieną 300 mg tabletę vieną kartą per parą. Gydytojas gali Jums skirti šio vaisto kartu su kitais padidėjusį kraujospūdį mažinančiais vaistais.

Vartojimo būdas

Tabletę nurykite nesmulkintą užgeriant trupučiu vandens. Šio vaisto reikia vartoti vieną kartą per parą visada valgio metu arba visada nevalgius, geriau kasdien tuo pačiu metu. Būtina susidaryti patogų kasdienį vaisto vartojimo ir vienodą valgymo grafiką. Turite vengti šio vaisto vartoti kartu su vaisių sultimis ir (arba) gėrimais su augalų ekstraktais (įskaitant vaistažolių arbatas). Gydymo metu gydytojas gali koreguoti Jūsų vartojamą vaisto dozę, priklausomai nuo Jūsų kraujospūdžio kitimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Rasilez dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug šio vaisto tablečių, nedelsiant kreipkitės į gydytoją. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Rasilez

Pamiršus pavartoti šio vaisto, vaistą išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku. Tačiau jei jau beveik laikas kitai dozei, tai ją ir išgerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus (pasireiškimo dažnis nežinomas)

Keletui pacientų pasireiškė šis sunkus šalutinis poveikis. **Jei pasireiškė, kuris nors iš pateiktų reiškinų, skubiai pasakykite gydytojui.**

- Sunki alerginė reakcija, kurios simptomai kaip išbėrimas, niežėjimas, veido, lūpų ar liežuvio patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, svaigimas.

Galimas šalutinis poveikis

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių): viduriavimas, sąnarių skausmas (artralgija), padidėjęs kalio kiekis kraujyje, svaigulys.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių): odos bėrimas (tai gali būti alerginių reakcijų ar angioneurozinės edemos požymis – žr. toliau apie „Retus“ šalutinius reiškinius), inkstų problemos įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą (labai sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas), delnų, kulkšnių ar pėdų patinimas (periferinė edema), sunkios odos reakcijos (toksinė epidermio nekrolizė ir/arba burnos gleivinės reakcijos – odos paraudimas, lūpų, akių ar burnos pūslės, odos lupimasis, karščiavimas), sumažėjęs kraujospūdis, stiprus juntamas širdies plakimas, kosulys, niežėjimas, niežintis bėrimas (dilgėlinė), padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių): padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs hemoglobino kiekis kraujyje (anemija), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, paraudusi oda (eritema).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis): sukimosi pojūtis, sumažėjęs natrio kiekis kraujyje, dusulys, pykinimas, vėmimas, kepenų veiklos sutrikimo požymiai (pykinimas, sumažėjęs apetitas, tamsios spalvos šlapimas arba odos ir akių pageltimas).

Jei kuris nors iš šių poveikių buvo sunkus, pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti nutraukti Rasilez vartojimą.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rasilez

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rasilez sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra aliskirenas (hemifumarato pavidalu).

Rasilez 150 mg plėvele dengtoje tabletėje

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu). Pagalbinės medžiagos yra krosповidonas (A tipo), hipromeliozė, 2910 tipo pakaitalas (3 mPa s), magnio stearatas, makrogolis 4000, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas K30, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, talkas, titano dioksidas (E 171), juodasis geležies oksidas (E 172), raudonasis geležies oksidas (E 172).

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu). Pagalbinės medžiagos yra krosповidonas (A tipo), hipromeliozė, 2910 tipo pakaitalas (3 mPa s), magnio stearatas, makrogolis 4000, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas K30, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, talkas, titano dioksidas (E 171), juodasis geležies oksidas (E 172), raudonasis geležies oksidas (E 172).

Rasilez išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rožinės spalvos, abipus išgaubtos, apvalios, vienoje jų pusėje įspausta „IL“, o kitoje – „NVR“.

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai raudonos spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, vienoje jų pusėje įspausta „IU“, o kitoje – „NVR“.

Rasilez 150 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos pakuotėse:

- Vienetinėse pakuotėse, kuriose yra 14, 28, 30, 50, 56, 90 arba 98 tabletės
- Vienetinėse pakuotėse, kuriose yra 56x1 tabletės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse
- Sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 280 (20x14) tablečių
- Sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 98 (2x49x1) tabletės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

Rasilez 300 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos pakuotėse:

- Vienetinėse pakuotėse, kuriose yra 14, 28, 30, 50, 56, 90 arba 98 tabletės
- Vienetinėse pakuotėse, kuriose yra 56x1 tabletės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse
- Sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 280 (20x14) tablečių
- Sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 98 (2x49x1) tabletės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2
Airija

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 02/2023

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>