

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez 150 mg филмирани таблетки

Rasilez 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Rasilez 150 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 150 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат).

Rasilez 300 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 300 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Rasilez 150 mg филмирани таблетки

Бледорозова, двойноизпъкнала, кръгла таблетка с отпечатано 'IL' от едната страна и 'NVR' от другата.

Rasilez 300 mg филмирани таблетки

Бледочервена, двойноизпъкнала, елипсовидна таблетка с отпечатано 'IU' от едната страна и 'NVR' от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на Rasilez е 150 mg веднъж дневно. При пациенти, при които кръвното налягане не се контролира адекватно, дозата може да се увеличи до 300 mg веднъж дневно.

Траен антихипертензивен ефект се наблюдава до две седмици (85-90%) след започване на лечението с доза 150 mg веднъж дневно.

Rasilez може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, с изключение на едновременно приложение с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) или ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Алискирен не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане

(GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст на и над 65 години

Препоръчителната начална доза на алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При повечето пациенти в старческа възраст не се наблюдава клинично значимо допълнително понижение на кръвното налягане при увеличаване на дозата до 300 mg.

Педиатрична популация

Rasilez е противопоказан при деца от раждането до под 2 години. Rasilez не трябва да се прилага при деца на възраст от 2 до под 6 години поради съображения за безопасност заради потенциална свръхекспозиция на алискирен (вж. точки 4.3, 4.4, 5.2, и 5.3). Безопасността и ефикасността на Rasilez при деца на възраст от 6 до 17 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2. Не се препоръчва употребата на Rasilez при тази популация.

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. Rasilez трябва да се приема веднъж дневно винаги със или винаги без храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Пациентите трябва да си създадат удобен ежедневен график за прием на лекарствения продукт и да поддържат постоянен времеви интервал по отношение на приема на храна. Едновременният прием с плодови сокове и/или напитки, съдържащи растителни екстракти (включително билкови чайове) трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни инхибитори на Р-глицопроутеин (Р-gr), или други мощни инхибитори на Р-gr (напр. хинидин), е противопоказана (вж. точка 4.5).
- Едновременната употреба на Rasilez с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин II рецепторен блокер (АРБ) е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Деца от раждането до под 2 години (вж. точки 4.2 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

При поява на тежка и продължителна диария, лечението с Rasilez трябва да се спре (вж. точка 4.8).

Алискирен трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сериозна застойна

сърдечна недостатъчност функционален клас III-IV по NYHA (New York Heart Association) (вж. точка 5.1).

Алискирен трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с фуросемид или тораземид (вж. точка 4.5).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) са съобщени при предразположени индивиди, особено ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Поради това не се препоръчва двойното блокиране на РААС чрез комбиниране на алискирен с АСЕ инхибитор или АРБ. Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

Риск от симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония може да възникне след започване на лечението с алискирен, при следните случаи:

- Пациенти с изразен обемен дефицит или пациенти с изразен солеви дефицит (напр. такива, приемащи високи дози диуретици) или
- Едновременна употреба на алискирен с други средства, повлияващи РААС.

Обемният или солевият дефицит трябва да се коригират преди прилагането на Rasilez, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение.

Бъбречно увреждане

Алискирен не е изследван в клинични проучвания при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ или $1,70 \text{ mg/dl}$ за жени, и $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ или $2,00 \text{ mg/dl}$ за мъже, и/или изчислена $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реновасална хипертония. Не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен в присъствието на предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност фактори, като например хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. По време на постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. При поява на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, приемът на алискирен трябва незабавно да се преустанови.

По време на постмаркетинговия опит с алискирен е наблюдавано повишаване на серумния калий, което може да бъде по-силно изразено при съпътстващо приложение на други средства, въздействащи върху РААС или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително нивата на серумните електролити.

Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на алискирен при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Въпреки това, налице е повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на

бъбречната артерия с алискирен. Поради тази причина, при такива пациенти е необходимо повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се преустанови.

Анафилактични реакции и ангиоедем

При постмаркетинговия опит са наблюдавани анафилактични реакции по време на лечението с алискирен (вж. точка 4.8). При пациентите, лекувани с алискирен се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика).

При част от тези пациенти съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на друг лекарствен продукт, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторни блокери) (вж. точка 4.8).

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на ангиоедем или ангиоедем-подобни реакции при едновременно прилагане на алискирен с АСЕ инхибитори и/или АРБ (вж. точка 4.8).

В обсервационно проучване след разрешение за употреба, едновременното прилагане на алискирен с АСЕ инхибитори или АРБ е свързано с повишен риск от развитие на ангиоедем. Механизмът на този ефект не е установен. Като цяло, не се препоръчва двойното блокиране на РААС чрез комбинирането на алискирен с АСЕ инхибитор или АРБ (вж. точка „Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)“ по-горе, както и точки 4.5 и 4.8).

Необходимо е специално внимание при пациенти с предиспозиция към хиперчувствителност.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем може да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем по време на лечението с алискирен (вж. точки 4.3 и 4.8). Необходимо е повишено внимание при предписването на алискирен на пациенти с анамнеза за ангиоедем и такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението (вж. точка 4.8) и особено при започване на лечението.

При развитие на анафилактични реакции или ангиоедем е необходимо незабавно преустановяване на лечението, провеждане на подходяща терапия и проследяване до пълно и трайно отзвучаване на възникналите признаци и симптоми. Пациентите трябва да бъдат информирани, че трябва да съобщават на лекарите за появата на всякакви признаци, предполагащи наличие на алергична реакция, по-специално затруднения в дишането или преглъщането, оток в областта на лицето, крайниците, очите, устните или езика. При засягане на езика, глотиса или ларинкса трябва да се приложи адреналин. В допълнение, необходимо е да се вземат мерки за поддържане на свободни дихателни пътища.

Педиатрична популация

Алискирен е субстрат на *P-глицопротеин* (P-gp) и поради тази причина е възможна свръхекспозиция при деца с незряла P-gp лекарствена транспортерна система. Възрастта, в която транспортерната система съзрява, не може да бъде определена (вж. точки 5.2 и 5.3). Следователно, Rasilez е противопоказан при деца от раждането до под 2 години и не трябва да се прилага при деца на възраст от 2 до под 6 години (вж. точки 4.2 и 4.3). Безопасността и ефикасността на алискирен при деца на възраст от 6 до 17 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказания (вж. точка 4.3)

Мощни инхибитори на P-gp

Проучване за лекарствени взаимодействия с единична доза при здрави участници е показало, че циклоспорин (200 и 600 mg) повишава $C_{\max}$ на алискирен 75 mg приблизително 2,5 пъти и AUC приблизително 5 пъти. Повишението може да е по-високо при по-високи дози алискирен. При здрави участници итраконазол (100 mg) повишава AUC и $C_{\max}$ на алискирен (150 mg) съответно 6,5 и 5,8 пъти. Поради тази причина съпътстващата употреба на алискирен и мощни инхибитори на P-gp е противопоказана (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва

Плодови сокове и напитки, съдържащи растителни екстракти

Прилагането на плодов сок с алискирен води до понижаване на AUC и $C_{\max}$ на алискирен. Едновременното прилагане на сок от грейпфрут с алискирен 150 mg води до 61% понижение на AUC на алискирен, а едновременното прилагане с алискирен 300 mg води до 38% понижение на AUC на алискирен. Едновременното прилагане на портокалов или ябълков сок с алискирен 150 mg води съответно до намаляване с 62% на AUC на алискирен или до намаляване с 63% на AUC на алискирен. Това намаляване вероятно се дължи на инхибиране от съставките на плодвия сок на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех на лечението, алискирен не трябва да се приема заедно с плодов сок. Влиянието на напитки, съдържащи растителни екстракти, (включително билкови чайове) върху абсорбцията на алискирен, не е изследвано. Независимо от това, в плодовете, зеленчуците и много други растителни продукти, са широко застъпени съединения, потенциално инхибиращи усвояването на алискирена, медирано от транспортиращия органични аниони полипептид. Поради тази причина напитките, съдържащи растителни екстракти, включително плодови чайове, не трябва да се приемат заедно с алискирен (вж. точка 4.2).

Двойно блокиране на РААС с алискирен, АРБ или АСЕ инхибитори

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение

Взаимодействия с P-gp

При предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/b (P-gp) е главната ефлуксна система, включена в чревната абсорбцията и жлъчната екскреция на алискирен (вж. точка 5.2). В клинично проучване, рифампицин, който е индуктор на P-gp, намалява бионаличността на алискирен с около 50%. Други индуктори на P-gp (жълт кантарион) могат да понижат бионаличността на алискирен. Въпреки че това не е изследвано за алискирен, се знае, че P-gp регулира тъканното усвояване на редица субстрати и инхибиторите на P-gp могат да повишат съотношението тъканна към плазмена концентрация. Поради тази причина инхибиторите на P-gp могат да доведат до повишаване на тъканните нива в по-голяма степен отколкото на плазмените нива. Потенциалът за лекарствени взаимодействия на P-gp мястото по всяка вероятност ще зависи от степента на инхибиране на този транспортер.

Умерени инхибитори на P-gp

Едновременното прилагане на кетоконазол (200 mg) или верапамил (240 mg) с алискирен (300 mg) води до увеличаване, съответно със 76% или 97% на AUC на алискирен. Очаква се промяната в плазмените нива на алискирен в присъствието на кетоконазол или верапамил да бъде в диапазона, който би се постигнал, ако дозата на алискирен се удвои; в контролирани

клинични проучвания е установено, че дози на алискирен до 600 mg или два пъти най-високата препоръчителна терапевтична доза, се понасят добре. Предклиничните проучвания показват, че едновременното прилагане на алискирен и кетоконазол увеличава стомашно-чревната абсорбция и намалява жлъчната екскреция на алискирен. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с кетоконазол, верапамил или други умерени инхибитори на P-gp (кларитромицин, телитромицин, еритромицин, амиодарон).

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий

Съпътстващо приложение на други лекарства, повлияващи РААС, НСПВС или средства, повишаващи нивата на серумния калий (напр. калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Препоръчва се рутинно наблюдение на нивата на калия, ако едновременното приложение със средства, повлияващи нивата на серумния калий, се счита за необходимо.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен едновременно с НСПВС може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно възникване на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина при комбиниране на алискирен с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

Фуросемид и тораземид

Едновременното перорално приложение на алискирен и фуросемид не повлиява фармакокинетиката на алискирен, но понижава експозицията на фуросемид с 20-30% (ефектът на алискирен върху фуросемид, приложен интрамускулно или интравенозно, не е проучен). Многократно прилагане на фуросемид (60 mg/ден) едновременно с алискирен (300 mg/ден), при пациенти със сърдечна недостатъчност, води до намаляване на екскрецията на натрий в урината и количеството на отделената урина, през първите 4 часа, съответно с 31% и 24%, спрямо прилагането на фуросемид самостоятелно. Средното тегло на пациентите, лекувани едновременно с фуросемид и 300 mg алискирен (84,6 kg) е по-високо от теглото на пациентите, лекувани само с фуросемид (83,4 kg). При прилагането на алискирен 150 mg/ден се наблюдават по-малки промени във фармакокинетиката и ефикасността на фуросемид.

Наличните клинични данни не налагат използването на по-високи дози тораземид при едновременно приложение с алискирен. Известно е, че бъбречната екскреция на тораземид се медира от транспортери на органични аниони (OATs). Алискирен се екскретира в много малка степен чрез бъбреците и само 0,6% от дозата на алискирен може да бъде открита в урината след перорално приложение (вж. точка 5.2). Независимо от това, тъй като алискирен е субстрат за транспортиращите органични аниони полипептиди 1A2 (OATP1A2) (вж. точка „Взаимодействия с инхибитори на транспортиращите органични аниони полипептиди (OATP)“ по-долу), е възможно алискирен да намали плазмената експозиция на тораземид, като повлияе процеса на абсорбция.

По тази причина при пациенти, лекувани едновременно с алискирен и перорален фуросемид или тораземид, се препоръчва проследяване на ефекта на фуросемид или тораземид, при започване и коригиране на лечението с фуросемид, тораземид или алискирен, за да се избегнат промени в обема на екстрацелуларната течност и възможни ситуации на обемно натоварване (вж. точка 4.4).

Варфарин

Ефектите на алискирен върху фармакокинетиката на варфарин не са оценявани.

Взаимодействия с храна

Въпреки че храните (с ниско или високо съдържание на мазнини) значително понижават абсорбцията на алискирен, е установено, че ефикасността на алискирен е подобна, ако се

приема с лека храна или без храна (вж. точка 4.2). Наличните клинични данни не предполагат наличие на адитивен ефект на различните видове храни и/или напитки. Все пак, потенциалът за намаляване на бионаличността на алискирен поради този адитивен ефект не е проучен и поради тази причина не може да се изключи.

Фармакокинетични взаимодействия с други лекарствени продукти

Веществата, които са изпитвани в клинични фармакокинетични проучвания включват аценокумарол, атенолол, цефекоксид, пиоглитазон, алопуринол, изосорбид-5-мононитрат и хидрохлортиазид. Не са установени взаимодействия.

Едновременното приложение на алискирен с метформин ($\downarrow 28\%$) и амлодипин ($\uparrow 29\%$) или с циметидин ($\uparrow 19\%$) води до промяна между 20% и 30% в $C_{\max}$ и AUC на Rasilez. При прилагане с аторвастатин, AUC и $C_{\max}$ на Rasilez в стационарно състояние се повишават с 50%.

Едновременното приложение на Rasilez няма значимо влияние върху фармакокинетиката на аторвастатин, метформин и амлодипин. В резултат на това не е необходима корекция на дозата на Rasilez или на тези лекарствени продукти при едновременно приложение.

Бионаличността на дигоксин и верапамил може слабо да се понижи от Rasilez.

Взаимодействия с CYP450

Алискирен не инхибира CYP450 изоензимите (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A).

Алискирен не индуцира CYP3A4. Поради тази причина не се очаква алискирен да повлияе системната експозиция на вещества, които инхибират, индуцират или се метаболизират от тези ензими. Алискирен се метаболизира в минимална степен от цитохром P450 ензимите, Следователно не се очакват взаимодействия вследствие инхибиране или индукция на CYP450 изоензимите. Инхибиторите на CYP3A4 обаче често повлияват и P-гр. Поради тази причина може да се очаква увеличена експозиция на алискирен при едновременно прилагане с CYP3A4 инхибитори, които инхибират и P-гр (вж. другите препратки за P-гр в точка 4.5).

P-гр субстрати или слаби инхибитори

Не са наблюдавани значими взаимодействия с атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин. При прилагане с аторвастатин (80 mg), AUC и $C_{\max}$ на алискирен (300 mg) в стационарно състояние се увеличават с 50%. При опитни животни е доказано, че P-гр е основен фактор, определящ бионаличността на Rasilez. Поради тази причина, индуктори на P-гр (жълт кантарион, рифампицин) биха могли да понижат бионаличността на Rasilez.

Инхибитори на транспортиращи органични аниони полипептиди (OATP)

Предклиничните проучвания показват, че алискирен може да бъде субстрат на транспортиращи органични аниони полипептиди. Поради тази причина съществува потенциална възможност за взаимодействия между инхибитори на OATP и алискирен, при съпътстващо приложение (вж. точка „Плодов сок и напитки, съдържащи растителни екстракти“ по-горе).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на алискирен при бременни жени. Алискирен не е тератогенен при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Други вещества, които директно въздействат на РААС са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Както всяко лекарство, което директно взаимодейства с РААС, алискирен не трябва да се използва по време на първия триместър на бременността или при жени, които планират да забременеят и е противопоказан по време на втория и третия триместър (вж. точка 4.3). Медицинските специалисти, които предписват средства, действащи на РААС, трябва да обсъдят с жените с детероден потенциал възможните рискове на тези средства по време на бременност. Ако по време на лечението се установи бременност, лечението трябва съответно да се прекрати.

Кърмене

Не е известно дали алискирен/метаболитите се екскретират в кърмата. Алискирен се секретира в млякото на лактиращи плъхове. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Алискирен не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rasilez повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на Rasilez понякога може да се появят замаяност или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Сериозните нежелани реакции включват анафилактична реакция и ангиоедем, съобщават се по време на постмаркетинговия период и може да възникнат рядко (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти). Най-честата нежелана реакция е диария.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Алискирен е оценен по отношение на безопасността при повече от 7 800 пациенти, включително над 2 300 пациенти, лекувани в продължение на 6 месеца, и над 1 200 пациенти, лекувани в продължение на 1 година. Нежеланите реакции са подредени по честота, започва се с най-честите, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1

Нарушения на имунната система	
Редки:	Анафилактични реакции, реакции на свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	
Чести:	Замаяност
Нарушения на ухото и лабиринта	
С неизвестна честота:	Вертиго
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Сърцебиене, периферни отоци
Съдови нарушения	
Нечести:	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести:	Кашлица
С неизвестна честота:	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Диария
С неизвестна честота:	Гадене, повръщане
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота:	Чернодробно нарушение*, жълтеница, хепатит, чернодробна недостатъчност**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица, обрив, сърбеж, уртикария
Редки:	Ангиедем, еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане
Изследвания	
Чести:	Хиперкалиемия
Нечести:	Повишаване на чернодробните ензими
Редки:	Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита, повишаване на серумния креатинин
С неизвестна честота:	Хипонатриемия

*Изолирани случаи на чернодробни нарушения, с клинични симптоми и лабораторни данни за по-изразена чернодробна дисфункция.

**Включително един случай на 'фулминантна чернодробна недостатъчност', съобщен по време на постмаркетинговия опит, при който не може да се изключи причинно-следствена връзката с приема на алискирен.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и ангиоедем

В хода на контролирани клинични проучвания, ангиоедем и реакции на свръхчувствителност възникват рядко при терапия с алискирен, с честота, сравнима с тази при лечение с плацебо или със сравнителните лекарствени продукти.

При постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства,

способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (АСЕ инхибитори или АРБ).

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на ангиоедем или ангиоедем-подобни реакции при едновременно прилагане на алискирен с АСЕ инхибитори и/или АРБ.

При постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции (вж. точка 4.4).

При поява на някакви признаци, предполагащи реакция на свръхчувствителност/ангиоедем (по-специално затруднено дишане или преглъщане, обрив, сърбеж, уртикария или подуване на лицето, крайниците, очите, устните и/или езика, замаяност), пациентите трябва да преустановят терапията и да се свържат с лекар (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит се съобщава за артралгия. В някои случаи артралгията се проявява като част от реакция на свръхчувствителност.

Бъбречна дисфункция

При постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4).

Лабораторни находки

При контролирани клинични проучвания, клинично значимите промени в стандартните лабораторни показатели са нечесто свързани с приложението на алискирен. При клинични проучвания при пациенти с хипертония, Rasilez няма клинично значими ефекти върху общия холестерол, липопротеините с висока плътност (HDL-C), триглицеридите на гладно, кръвната захар на гладно и пикочната киселина.

Хемоглобин и хематокрит

Наблюдавано е леко понижаване в стойностите на хемоглобина и хематокрита (средно понижение със съответно 0,05 mmol/l и 0,16 обемни процента). Нито един пациент не прекратява лечението поради анемия. Този ефект се наблюдава и при други средства действащи на системата ренин-ангиотензин, като АСЕ инхибитори и АРБ.

Серумен калий

Наблюдавано е повишаване на нивото на серумния калий при алискирен, което може да бъде по-силно изразено при съпътстващо приложение с други средства, въздействащи върху РААС или НСПВС. В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително серумните електролити.

Педиатрична популация

Безопасността на алискирен е оценена в рандомизирано, двойносляпо, 8-седмично проучване при 267 пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години, предимно с наднормено тегло/затлъстяване, последвано от разширено проучване, включващо 208 пациенти, лекувани в продължение на 52 седмици. Проведено е допълнително неинтервенционно обсервационно продължение на проучването с продължителност от 52 до 104 седмици при 106 пациенти (без прилагане на лечението от проучването), за да се оцени дългосрочната безопасност по отношение на растежа и развитието на деца на възраст 6-17 години с хипертония (първична или вторична) на изходното ниво в основното проучване, лекувани преди това с алискирен. Честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца като цяло са подобни на тези, наблюдавани при възрастни с хипертония. Не е наблюдавано цялостно клинично значимо неблагоприятно влияние върху педиатричните пациенти на възраст от 6 до 17 години след лечение с алискирен за период до една година, въз основа на оценка на физическото развитие, при пациенти с първична или вторична хипертония и оценка на неврокогнитивното развитие, само при пациенти с вторична хипертония (19 пациенти: 9 лекувани преди това с алискирен и

10 лекувани преди това с еналаприл) (вж. точка 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

Съществуват ограничени данни за предозиране при хора. Най-вероятната проява на предозиране е хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен.

Лечение

В случай на симптоматична хипотония трябва да се започне поддържащо лечение.

При проучване при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), провеждащи хемодиализа, диализният клирънс на алискирен е нисък (< 2% от пероралния клирънс). Следователно, диализата не е подходяща за лечение на предозиране на алискирен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, ренинови инхибитори, АТС код: C09XA02

Механизъм на действие

Алискирен е перорално активен, непептиден, мощен и селективен директен инхибитор на човешкия ренин.

Фармакодинамични ефекти

Чрез инхибиране на ензима ренин, алискирен инхибира РААС на мястото на активиране, като блокира преобразуването на ангиотензиноген до ангиотензин I и понижава нивата на ангиотензин I и ангиотензин II. Докато другите лекарства, които инхибират РААС (АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ)), предизвикват компенсаторно покачване на плазмената ренинова активност (ПРА), лечението с алискирен понижава плазмената ренинова активност (ПРА) при пациенти с хипертония с приблизително 50 до 80%. Подобно понижаване е установено при комбиниране на алискирен с други антихипертензивни средства. Клиничните последиствия от разликите в ефекта върху ПРА не са известни до момента.

Клинична ефикасност и безопасност

При пациенти с хипертония, еднократното дневно приложение на алискирен в дози от 150 mg и 300 mg води до доза-зависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното кръвно налягане, което се запазва през целия 24-часов дозов интервал (запазвайки благоприятния си ефект в ранните сутрешни часове) със средно съотношение на пиковата към най-ниската

плазмена концентрация при диастолно повлияване до 98% за дозата от 300 mg. 85 до 90% от максималния ефект на понижаване на кръвното налягане се наблюдава след 2 седмици. Ефектът на понижаване на кръвното налягане се запазва по време на продължително лечение и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност. Алискирен е изпитван при 1 864 пациенти на възраст на и над 65 години и при 426 пациенти на възраст на и над 75 години.

Проучвания на монотерапия с алискирен са показали ефекти на понижаване на кръвното налягане, сравними с тези при други класове антихипертензивни лекарствени средства в това число ACE инхибитори и АРБ. В сравнение с диуретик (хидрохлоротиазид – ХХТЗ), Rasilez 300 mg понижава систолното/диастолно кръвно налягане с 17,0/12,3 mmHg, в сравнение с 14,4/10,5 mmHg при ХХТЗ 25 mg, след 12-седмично лечение.

Има проучвания на комбинирана терапия с алискирен, добавен към диуретика хидрохлоротиазид, блокера на калциевите канали амлодипин и бета-блокера атенолол. Тези комбинации са толерирани добре. Индуцира се адитивен ефект на понижаване на кръвното налягане, когато се добави към хидрохлоротиазид. При пациенти, които не отговарят адекватно на 5 mg от блокера на калциеви канали амлодипин, добавянето на алискирен 150 mg има ефект на понижаване на кръвното налягане, подобен на този, получен при повишаване на дозата на амлодипин до 10 mg, но с по-ниска честота на едем (алискирен 150 mg/амлодипин 5 mg 2,1% спрямо амлодипин 10 mg 11,2%).

Ефикасността и безопасността на алискирен-базирана терапия са сравнени с тези на рамиприл-базирана терапия в хода на 9-месечно неинфериорно проучване при 901 пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) с есенциална систолна хипертония. Алискирен 150 mg или 300 mg дневно или рамиприл 5 mg или 10 mg дневно са прилагани в продължение на 36 седмици с възможност за добавяне към терапията на хидрохлоротиазид (12,5 mg или 25 mg) на 12-та седмица и амлодипин (5 mg или 10 mg) на 22-ра седмица. По време на 12 седмичния период монотерапията с алискирен понижава систолното/диастолното кръвно налягане с 14,0/5,1 mmHg спрямо постигнатото с рамиприл понижаване от 11,6/3,6 mmHg, с което се подкрепя хипотезата на проучването, че алискирен е не по-малко ефикасен от рамиприл в избраните дози и разликата в систолното и в диастолното налягане спрямо изходното ниво е статистически значима. Поносимостта е сравнима в двете терапевтични рамена, независимо че за кашлица се съобщава по-често в групата на лечение с рамиприл, отколкото в групата на лечение с алискирен (14,2% спрямо 4,4%), докато диарията е била по-честа при схемата с алискирен, отколкото с рамиприл (6,6% спрямо 5,0%).

В 8-седмично проучване при 754 пациенти с хипертония в старческа възраст (≥ 65 години) и много възрастни пациенти ($30\% \geq 75$ години), приложението на алискирен в дози от 75 mg, 150 mg и 300 mg показва статистически значимо намаляване на кръвното налягане (както на систолното, така и на диастолното налягане) спрямо плацебо. При увеличаване на дозата алискирен на 300 mg не се наблюдава допълнително понижаване на кръвното налягане спрямо дозата от 150 mg. И трите дози се понасят добре, както от пациентите в старческа възраст, така и от много възрастните пациенти. В сборен анализ на данните за ефикасност и безопасност, получени от клиничните проучвания в продължение на 12 месеца, не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на понижаването на кръвното налягане между алискирен 300 mg и алискирен 150 mg при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години).

При пациенти с хипертония и затлъстяване, които не отговарят адекватно на лечение с ХХТЗ 25 mg, добавянето към лечението на алискирен 300 mg води до допълнително понижаване на кръвното налягане, което е сравнимо с добавяне към лечението на ирбесартан 300 mg или амлодипин 10 mg.

При пациенти, лекувани при контролирани клинични проучвания няма доказателства за хипотония при приложение на първата доза, както и за ефект върху честотата на пулса. Прекомерна хипотония се наблюдава нечесто (0,1%) при пациенти с неусложнена хипертония,

лекувани с алискирен като монотерапия. Хипотонията е нечеста ($< 1\%$) и по време на комбинираното лечение с други антихипертензивни средства. При спиране на лечението, артериалното налягане се възвръща постепенно до изходните стойности за период от няколко седмици, като няма доказателства за ребаунд ефект при кръвното налягане и ПРА.

В 36-седмично проучване при 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не се наблюдават ползи по отношение на камерното ремоделиране, оценено чрез крайния систолен обем на лявата камера, при лечение с алискирен спрямо плацебо, добавено към фоновата терапия.

Общият процент случаи на сърдечносъдова смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, повторен инфаркт, инсулт и внезапна смърт с опит за ресусцитация, са сходни в алискирен и плацебо групата. Въпреки това, при пациентите, приемащи алискирен има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция спрямо плацебо групата.

Алискирен е оценен за ползи по отношение на сърдечносъдовата система и/или бъбреците, в двойнослъпо, плацебо-контролирано, рандомизирано изпитване при 8 606 пациенти със захарен диабет тип 2 и хронична бъбречна недостатъчност (доказана чрез протеинурия и/или $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), със или без сърдечносъдово заболяване. При повечето пациенти, кръвното налягане е добре контролирано на изходно ниво. Първичната крайна точка е съставена от сърдечносъдови и и бъбречни усложнения.

В това проучване, алискирен 300 mg е сравнен с плацебо, при добавяне към стандартната терапия, включваща или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторен блокатор. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Крайните резултати от проучването показват коефициент на риск за първичната крайна точка от 1,097, в полза на плацебо (95,4% Доверителен интервал: 0,987, 1,218, 2-странин $p=0,0787$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо (38,2% спрямо 30,3%). По-специално е наблюдавана повишена честота на бъбречна дисфункция (14,5% спрямо 12,4%), на хиперкалиемия (39,1% спрямо 29,0%), на събития, свързани с хипотония (19,9% спрямо 16,3%) и на инсулт (3,4% спрямо 2,7%) като крайни точки. Повишената честота на инсулт е по-силно изразена при пациентите с бъбречна недостатъчност.

Aliskiren 150 mg (повишен до 300 mg, при добра поносимост), добавен към конвенционална терапия, е оценен в двойнослъпо, плацебо-контролирано, рандомизирано изпитване при 1 639 пациенти с намалена фракция на изтласкване, хоспитализирани поради епизод на остра сърдечна недостатъчност (клас III-IV по NYHA), които са хемодинамично стабилни на изходно ниво. Първичната крайна точка е смърт поради сърдечносъдова причина или рехоспитализация поради сърдечна недостатъчност в рамките на 6 месеца; вторичните крайни точки са оценени в рамките на 12 месеца.

Проучването не показва полза за алискирен при добавянето му към стандартна терапия за остра сърдечна недостатъчност и показва повишен риск от сърдечносъдови събития при пациенти със захарен диабет. Резултатите от проучването показват незначително влияние на алискирен, с коефициента на риск 0,92 (95% доверителен интервал: 0,76-1,12; $p=0,41$, алискирен спрямо плацебо). Съобщава се за различно влияние на лечението с алискирен върху общата смъртност в рамките на 12 месеца в зависимост от статуса на захарния диабет. В подгрупата пациенти със захарен диабет коефициентът на риск е 1,64 в полза на плацебо (95% доверителен интервал: 1,15-2,33), докато коефициентът на риск в подгрупата на пациентите без захарен диабет е 0,69 в полза на алискирен (95% доверителен интервал: 0,50-0,94); p -стойност за взаимодействие = 0,0003. Повишена честота на случаи на хиперкалиемия (20,9% спрямо 17,5%), бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност (16,6% спрямо 12,1%) и хипотония (17,1% спрямо 12,6%) е наблюдавана в групата на алискирен спрямо плацебо и честотата е по-висока при пациентите със захарен диабет.

Алискирен е оценен за ползи по отношение на сърдечносъдовата смъртност и заболяемост в двойнослеп, активно контролирано, рандомизирано проучване при 7 064 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и намалена левокамерна фракция на изтласкване, 62% от които имат анамнеза за хипертония. Първичната крайна точка е съставена от сърдечносъдова смърт и първа хоспитализация поради сърдечна недостатъчност.

В това проучване алискирен с прицелна доза 300 mg е сравнен с еналаприл с прицелна доза 20 mg, добавени към стандартна терапия, включваща бета блокер (и минералкортикоид рецепторен антагонист при 37% от пациентите) и диуретик при нужда. Проучването оценява също така комбинацията на алискирен и еналаприл. Средната продължителност на проследяването е 3,5 години. Крайните резултати от проучването не показват статистически, че алискирен е не по-малко ефикасен в сравнение с еналаприл по отношение на първичната крайна точка, въпреки това практически липсва разлика в наблюдаваната честота между алискирен и еналаприл (коефициент на риска 0,99 с 95% Доверителен интервал: 0,90-1,10). Липсва значима полза от добавянето на алискирен към еналаприл (първична крайна точка: коефициент на риска 0,93 с 95% Доверителен интервал: 0,85-1,03; $p=0,1724$ за комбинацията спрямо еналаприл). Терапевтичните ефекти са подобни при пациентите с диабет и бъбречна недостатъчност. Разликата в честотата на потвърдените инсулти между групите на алискирен и еналаприл не е значима (4,4% спрямо 4,0%; HR 1,12; 95% CI 0,848-1,485) или между групите на комбинацията и еналаприл (3,7% спрямо 4,0%; HR 0,93; 95% CI 0,697-1,251). Наблюдава се тенденция честотата на нежеланите събития да е по-висока при пациентите с диабет или с GFR < 60 ml/min/1,73 m², или на възраст ≥ 65 години; въпреки че липсва значима разлика между пациентите, лекувани с алискирен и тези, лекувани с еналаприл.

Честотата на определени нежелани събития е подобна между групите на алискирен и еналаприл, докато при комбинацията алискирен и еналаприл честотата на нежеланите събития е повишена: хиперкалиемия (21,4%, 13,2% и 15,9% съответно за комбинацията, алискирен и еналаприл); бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност (23,2%, 17,4% и 18,7%) и събития, свързани с хипотония (27,0%, 22,3% и 22,4%).

Наблюдава се статистически значимо повишаване на честотата на случаите на синкоп при комбинацията алискирен и еналаприл спрямо еналаприл в общата популация (4,2% спрямо 2,8%; RR 1,51; 95% CI 1,11-2,05) и в подгрупите NYHA I/II като цяло (4,8% спрямо 3,0%; RR 1,62; 95% CI 1,14-2,29).

Честотата на случаите на предсърдно мъждене е 11,1%, 13,3% и 11,0% съответно в групите на комбинацията, алискирен и еналаприл.

Установява се също така статистически значимо по-висока честота на възникване на случаи на сърдечна недостатъчност и исхемичен инсулт при алискирен спрямо еналаприл при пациентите с NYHA I/II и хипертония и във възникването на хронична сърдечна недостатъчност и камерни екстрасистол при пациентите с NYHA III/IV и хипертония. За комбинацията алискирен и еналаприл има статистически значима разлика в честотата на случаите на нестабилна стенокардия в сравнение с еналаприл.

Не се наблюдават клинично значими разлики в резултатите за ефикасност или безопасност при популацията на пациентите в старческа възраст с анамнеза за хипертония и хронична сърдечна недостатъчност Клас I-II в сравнение с общата популация в проучването.

Сърдечна електрофизиология

В хода на рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани и контролирани с активно вещество проучвания, чрез използване на стандартна и Холтер електрокардиография, не е установен ефект върху QT интервала.

Педиатрична популация

В многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, 8-седмично проучване на алискирен, приложен като монотерапия (3 дозови групи в зависимост от теглото [≥ 20 kg до < 50 kg; ≥ 50 kg до < 80 kg; ≥ 80 kg до ≤ 150 kg]: ниска 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; средна 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; и висока доза 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], при широко съотношение на дозите между групите с ниска, средна и висока доза [1:6:24]) при 267 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години, предимно с наднормено тегло/затлъстяване, алискирен понижава кръвното налягане, измервано в кабинета както и това при амбулаторно мониториране по дозозависим начин по време на първоначалната 4-седмична фаза на уточняване на дозата в рамките на проучването (Фаза 1). В последващата 4 седмична рандомизирана фаза на изтегляне от проучването (Фаза 2), ефектът на алискирен се припокрива с други ефекти, наблюдавани при пациентите, преминали на плацебо във всички дозови групи (ниска $p=0,8894$; средна $p=0,9511$; висока $p=0,0563$). Средната разлика между алискирен и плацебо в групите на ниска и средна доза е $< 0,2$ mmHg. Лечението с алискирен се понася добре в рамките на проучването.

Това проучване е продължено с 52-седмично двойносляпо, рандомизирано проучване, оценяващо безопасността, поносимостта и ефикасността на алискирен спрямо еналаприл при 208 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години (на изходно ниво в предшестващото проучване). Началната доза е определена в зависимост от теглото, като са оформени три групи: ≥ 20 до < 50 kg, ≥ 50 до < 80 kg и ≥ 80 до ≤ 150 kg. Началните дози на алискирен са 37,5/75/150 mg съответно в групите с ниско, средно и високо тегло. Началните дози на еналаприл са 2,5/5/10 mg съответно в групите с ниско, средно и високо тегло. Възможно е било титриране на съответната доза на проучвания продукт до следващата възможна най-висока доза, базирана на теглото, чрез удвояване на дозата с всяко от двете позволени дозови титрирования до 600 mg (най-високата проучена доза при възрастни) при алискирен и 40 mg при еналаприл в групата с тегло ≥ 80 до ≤ 150 kg, ако е било необходимо от медицинска гледна точка за постигане на контрол върху средното систолно кръвно налягане в седнало положение (т.е. средното СКН в седнало положение е трябвало да бъде по-ниско от 90-ия персентил за съответната възраст, пол и височина). Като цяло, средната възраст на пациентите е била 11,8 години, като 48,6% от пациентите са били на възраст 6-11 години, а 51,4% са били на възраст 12-17 години. Средното тегло е било 68,0 kg, като 57,7% от пациентите са имали ИТМ по-голям или равен на 95-ия персентил за съответната възраст и пол. В края на това разширено проучване промените в средното СКН в седнало положение спрямо изходното ниво са били подобни между алискирен и еналаприл ($-7,63$ mmHg спрямо $-7,94$ mmHg) в цялата анализирана група. Независимо от това, значимостта на проведеното изследване за неинфериорност не се запазва, ако анализът се проведе върху групата съгласно протокола, където според метода на най-малките квадрати средната промяна в средното СКН в седнало положение спрямо изходната стойност е била $-7,84$ mmHg при алискирен и $-9,04$ mmHg при еналаприл. В допълнение, поради възможността за възходящо титриране при необходимост от медицинска гледна точка за постигане на контрол върху средното СКН в седнало положение, не могат да се направят заключения относно подходящата дозировка на алискирен при пациенти на възраст от 6 до 17 години.

След първото 52-седмично продължение на проучването, отговарящите на условията за участие педиатрични пациенти от мъжки и женски пол на възраст от 6 до 17 години с първична или вторична хипертония, са включени в 52- до 104-седмично неинтервенционално обсервационно продължение на проучването без терапия, проектирано да оцени дългосрочния (long-term, LT) растеж и развитие чрез измерване на ръст и тегло, с добавени оценки за неврокогнитивна и бъбречна функция като мерки за проследяване, проведени само при пациенти с вторична хипертония (19 пациенти: 9 лекувани преди това с алискирен и 10 лекувани преди това с еналаприл).

Липсват статистически значими разлики в средната промяна на теглото, ръста или ИТМ между групите на лечение от изходното ниво до Визита 18 LT (седмица 104) (първичен анализ).

При пациентите след 104 седмици (на Визита 19 LT [Седмица 156]), има средно понижение на стойността на най-малките квадрати (LS) спрямо изходното ниво при теглото и ИТМ при двете групи на лечение, с малко по-голямо понижение при алискирен в сравнение с групата на лечение с еналаприл.

Има по-голямо средно повишение на стойността на най-малките квадрати (LS) спрямо изходното ниво при ръста след 104 седмици (на Визита 19 LT [Седмица 156], пациенти с вторична хипертония) в сравнение с повишението, наблюдавано след 52 седмици (на Визита 18 LT [Седмица 104], пациенти с първична хипертония), което се очаква при тези подрастващи педиатрични пациенти.

Резултатите от неврокогнитивните оценки показват известни подобрения при повечето от резултатите на тестовете, без значима разлика между групите на лечение.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с алискирен в една или повече подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След абсорбция при перорално приложение, пиковата плазмена концентрация на алискирен се достига след 1-3 часа. Абсолютната бионаличност на алискирен е приблизително 2-3%. Храни с високо съдържание на мазнини понижават C_{max} с до 85% и AUC с до 70%. В стационарно състояние храните с ниско съдържание на мазнини намаляват C_{max} със 76% и $AUC_{0-\tau}$ с 67% при пациенти с хипертония. Ефикасността на алискирен е подобна, когато се приема с лека храна или без храна. Стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 5-7 дни след приложение веднъж дневно и стационарното ниво е приблизително 2 пъти по-високо отколкото при началната доза.

Транспортери

В предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) е главната ефлуксна система, която участва в интестиналната абсорбция и билиарната екскреция на алискирен.

Разпределение

След интравенозно приложение, средният обем на разпределение в стационарно състояние е приблизително 135 литра, което показва, че алискирен се разпределя екстензивно в извънсъдовото пространство. Свързването на алискирен с плазмените протеини е умерено (47-51%) и независимо от концентрацията.

Биотрансформация

Приблизително 1,4% от общата перорална доза се метаболизира. Ензимът, отговорен за този метаболизъм е CYP3A4.

Елиминиране

Средният полуживот е приблизително 40 часа (в интервала от 34 до 41 часа). Алискирен се екскретира основно като непроменено вещество във фецеса (78%). Приблизително 0,6% от дозата след перорално приложение се възстановява в урината. След интравенозно приложение, средният плазмен клирънс е приблизително 9 l/час.

Линейност/нелинейност

Експозицията на алискирен се увеличава повече от пропорционалното увеличение на дозата. След прилагане на единична доза в диапазон от 75 до 600 mg, двукратно увеличение на дозата води съответно до ~2,3 и 2,6-кратно увеличение на AUC и C_{max} . В стационарно състояние, нелинейността може да е по-силно изразена. Механизмите, отговорни за отклонението от линейната зависимост не са установени. Възможен механизъм е насищането на транспортните системи на мястото на абсорбция или на хепато-билиарния клирънс.

Особености при пациенти

Алискирен е ефективно антихипертензивно средство с еднократно приложение на ден за лечение при възрастни пациенти независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност. Относителните AUC и C_{max} на алискирен при лица с бъбречно увреждане са в интервала от 0,8 до 2 пъти над нивата при здрави лица, след прием на единична доза и при стационарно състояние. Тези наблюдавани промени, обаче, не корелират с тежестта на бъбречното увреждане. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се изисква корекция на първоначалното лечение (вж. точки 4.2 и 4.4). Не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, на хемодиализа. Прилагането на единична доза от 300 mg алискирен е свързано с много малки промени във фармакокинетиката на алискирен (промяна в C_{max} до по-малко от 1,2 пъти; повишение в AUC до 1,6 пъти), в сравнение със здрави индивиди. Времето на провеждане на хемодиализата не повлиява значимо фармакокинетиката на алискирен при пациенти с КСБЗ. Следователно, ако се прецени, че се налага прилагането на алискирен при пациенти с КСБЗ на хемодиализа, няма основания за коригиране на дозата при тези пациенти. Все пак, не се препоръчва употребата на алискирен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на алискирен не се повлиява в значима степен при пациенти с леко до тежко чернодробно заболяване. Следователно, при пациентите с леко до тежко чернодробно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на алискирен.

Пациенти в старческа възраст на и над 65 години

AUC е 50% по-висока при пациенти в старческа възраст (> 65 години), отколкото при млади индивиди. Полът, теглото и етническият произход нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на алискирен.

Педиатрична популация

Във фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при 39 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст от 6 до 17 години, прилаган в дневна доза от 2 mg/kg или 6 mg/kg, под формата на гранули (3,125 mg/таблетка), фармакокинетичните параметри са подобни на тези при възрастни. Резултатите от проучването не предполагат възрастта, телесното тегло или пола да оказват някакво значимо влияние върху системната експозиция на алискирен (вж. точка 4.2).

В 8-седмично рандомизирано, двойнослепо проучване на алискирен, прилаган като монотерапия при 267 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст от 6 до 17 години, предимно с наднормено тегло/затлъстяване, концентрациите на алискирен на гладно на 28-ия ден са сравними с тези, наблюдавани в други проучвания, както при възрастни, така и

при деца, в които се използват подобни дози на алискирен (вж. точка 5.1).

Резултатите от *in vitro* проучване на MDR1 в тъкани при хора показват зависима от възрастта и тъканта зрялост на MDR1 (P-gr) транспортерната система. Наблюдават се големи вътревидови разлики в нивата на експресия на mPHK (до 600 пъти). Експресията на чернодробната MDR1 mPHK е статистически значимо по-ниска в пробите от фетуси, новородени и кърмачета на възраст до 23 месеца.

Възрастта, в която транспортерната система съзрява, не може да бъде определена. Съществува възможност за свръхекспозиция на алискирен при деца с незряла MDR1 (P-gr) система (вж. точка “Транспортери” по-горе и точки 4.2, 4.4 и 5.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните проучвания за безопасност с алискирен не показват нежелани ефекти върху функциите на централната нервна система, дихателната или сърдечносъдовата система. Находките при проучвания за токсичност при многократно прилагане при животни потвърждават известния потенциал за локално дразнене (гастроинтестинален тракт) или очакваните фармакологични ефекти на алискирен.

Не е установен канцерогенен потенциал на алискирен в хода на 2-годишно проучване при плъхове и 6-месечно проучване при трансгенни мишки. Регистрираните случаи на един аденом на колона и един аденокарцином на цекума при плъхове в доза 1 500 mg/kg/дневно не са статистически значими.

Въпреки, че алискирен има известен потенциал за локално дразнене (гастроинтестинален тракт), границите на безопасност при хора при доза 300 mg, уставновени в хода на проучване при здрави участници, се приемат за подходящи при 9-11 пъти нивата, въз основа на концентрациите във фецеса или 6 пъти въз основа на концентрациите в лигавицата в сравнение с 250 mg/kg/дневно при проучването за канцерогенност при плъхове.

Алискирен няма никакъв мутагенен потенциал при *in vitro* и *in vivo* проучвания за мутагенност.

Проучванията за репродуктивна токсичност с алискирен не показват никакви данни за ембрио-фетална токсичност или тератогенност в дози до 600 mg/kg/дневно при плъхове и 100 mg/kg/дневно при зайци. Фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са засегнати при плъхове в дози до 250 mg/kg/дневно. Дозите при плъхове и зайци осигуряват системна експозиция съответно 1 до 4 и 5 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора (300 mg).

Проучвания при ювенилни животни

В проучване за токсичност при ювенилни плъхове на възраст 8 дни, приложението на алискирен в доза 100 mg/kg/ден и 300 mg/kg/ден (2,3 пъти и 6,8 пъти максималната препоръчителна доза при хора) е свързано с висока смъртност и тежка заболяемост. В друго проучване за токсичност при ювенилни плъхове на възраст 14 дни, приложението на алискирен в доза 300 mg/kg/ден (8,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора) е свързано с отложена смъртност. Системната експозиция на алискирен при 8-дневните плъхове е била >400 пъти по-висока от тази при възрастни плъхове. Резултатите от механистично проучване показват, че MDR1 (P-gr) генната експресия при ювенилни плъхове е значимо по-ниска спрямо възрастните плъхове. Повишената експозиция на алискирен при ювенилни плъхове изглежда, че се дължи предимно на липсата на зрялост на P-gr в гастроинтестиналния тракт. Поради тази причина съществува възможност за свръхекспозиция на алискирен при педиатрични пациенти с незряла MDR1 ефлуксна система (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кросповидон, тип А
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Повидон, К-30
Колоиден безводен силициев диоксид
Хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s)
Макрогол 4000
Талк
Черен железен оксид (Е 172)
Червен железен оксид (Е 172)
Титанов диоксид (Е 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Rasilez 150 mg филмирани таблетки

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Al блистери:
Единични опаковки, съдържащи 14, 28, 30, 50, 56, 90 или 98 таблетки.
Единични опаковки, съдържащи 56x1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери.
Групови опаковки, съдържащи 280 (20x14) таблетки.
Групови опаковки, съдържащи 98 (2x49x1) таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Rasilez 300 mg филмирани таблетки

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Al блистери:
Единични опаковки, съдържащи 14, 28, 30, 50, 56, 90 или 98 таблетки.
Единични опаковки, съдържащи 56x1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери.
Групови опаковки, съдържащи 280 (20x14) таблетки.
Групови опаковки, съдържащи 98 (2x49x1) таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Rasilez 150 mg филмирани таблетки
EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg филмирани таблетки
EU/1/07/405/031-040

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 август 2007 г.
Дата на последно подновяване: 22 май 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА
УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez 150 mg филмирани таблетки
алискирен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/405/021	14 филмирани таблетки
EU/1/07/405/022	28 филмирани таблетки
EU/1/07/405/023	30 филмирани таблетки
EU/1/07/405/024	50 филмирани таблетки
EU/1/07/405/025	56 филмирани таблетки
EU/1/07/405/026	56 x 1 филмирана таблетка
EU/1/07/405/027	90 филмирани таблетки
EU/1/07/405/028	98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

БЛИСТЕР (КАЛЕНДАРЕН)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez 150 mg филмирани таблетки
алискирен

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LXO Ireland DAC

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник

Вторник

Сряда

Четвъртък

Петък

Събота

Неделя

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (БЕЗ BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez 150 mg филмирани таблетки
алискирен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки. Част от груповая опаковка. Да не се продава отделно.
49 x 1 филмирани таблетки. Част от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

**ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/405/029	98 филмирани таблетки (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rasilez 150 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (С BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez 150 mg филмирани таблетки
алискирен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 280 (20 опаковки по 14) филмирани таблетки
Групова опаковка: 98 (2 опаковки от 49 x 1) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

**ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/405/029	98 филмирани таблетки (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rasilez 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez 300 mg филмирани таблетки
алискирен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

БЛИСТЕР (КАЛЕНДАРЕН)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez 300 mg филмирани таблетки
алискирен

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LXO Ireland DAC

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник

Вторник

Сряда

Четвъртък

Петък

Събота

Неделя

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (БЕЗ BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez 300 mg филмирани таблетки
алискирен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки. Част от груповая опаковка. Да не се продава отделно.
49 x 1 филмирани таблетки. Част от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

**ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/405/039	98 филмирани таблетки (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rasilez 300 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (С BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez 300 mg филмирани таблетки
алискирен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 280 (20 опаковки по 14) филмирани таблетки
Групова опаковка: 98 (2 опаковки по 49 x 1) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

**ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ,
АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/405/039	98 филмирани таблетки (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rasilez 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Rasilez 150 mg филмирани таблетки **Rasilez 300 mg филмирани таблетки** Алискирен (Aliskiren)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Rasilez и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasilez
3. Как да приемате Rasilez
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rasilez
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rasilez и за какво се използва

Това лекарство съдържа активно вещество, наречено алискирен. Алискирен принадлежи към клас лекарства, наречени инхибитори на ренина. Рениновите инхибитори намаляват количеството на произведения от организма ангиотензин II. Ангиотензин II води до свиване на кръвоносните съдове, което повишава кръвното налягане. Намаляването на количеството на ангиотензин II позволява на кръвоносните съдове да се отпуснат, което понижава кръвното налягане.

Това помага да се понижи кръвното налягане при възрастни пациенти. Високото кръвно налягане увеличава натоварването на сърцето и артериите. Ако това продължава за дълъг период от време, може да увреди кръвоносните съдове в мозъка, сърцето и бъбреците, и може да доведе до удар, сърдечна недостатъчност, инфаркт или бъбречна недостатъчност. Понижаването на кръвното налягане до нормалните стойности намалява риска от настъпване на тези заболявания.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasilez

Не приемайте Rasilez

- ако сте алергични към алискирен или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако считате, че може да сте алергични, поискайте съвет от Вашия лекар;
- ако сте получавали някоя от следните форми на ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане, или подуване на лицето, дланите и ходилата, очите, устните и/или езика):
 - ангиоедем при прием на алискирен;
 - наследствен ангиоедем;
 - ангиоедем без известна причина;
- през последните 6 месеца от бременността или ако кърмите, вижте точка "Бременност и кърмене";
- ако приемате циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган от организма или при някои

- други състояния, като ревматоиден артрит или атопичен дерматит), итраконазол (лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции) или хинидин (лекарство, което се използва за регулиране на сърдечния ритъм);
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с някое лекарство от следните класове, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим, като например еналаприл, лизиноприл, рамиприл
 - или
 - ангиотензин II-рецепторен блокер, като например валсартан, телмисартан, ирбесартан;
 - ако пациентът е на възраст под 2 години.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Rasilez:

- ако приемате диуретик (вид лекарство, известно още като отводняващи таблетки, което увеличава количеството на отделяната урина);
- ако приемате някое лекарство от следните класове, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим, като например еналаприл, лизиноприл, рамиприл
 - или
 - ангиотензин II-рецепторен блокер, като например валсартан, телмисартан, ирбесартан.
- ако имате нарушена бъбречна функция, Вашият лекар ще обмисли внимателно, дали това лекарство е подходящо за Вас и може да поиска да Ви наблюдава внимателно;
- ако сте получавали ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане, или подуване на лицето, дланите и ходилата, очите, устните и/или езика). Ако това се случи, спрете приема на това лекарство и се свържете с Вашия лекар;
- ако имате стеноза на бъбречната артерия (стесняване на кръвоносните съдове на единия или и двата бъбрека);
- ако имате тежка застойна сърдечна недостатъчност (вид сърдечно заболяване, при което сърцето не може да изпомпва достатъчно кръв в тялото).

Ако имате тежка и постоянна диария, трябва да спрете приема на Rasilez.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Вижте също точка “Не приемайте Rasilez”.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при бебета на възраст от раждането до под 2 години. Не трябва да се използва и при деца на възраст от 2 до под 6 години и не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст от 6 до под 18 години. Това е така, защото безопасността и ползите от употребата на това лекарство не са известни при тази популация.

Старческа възраст

Обичайната препоръчителна начална доза алискирен при пациенти в старческа възраст на 65 или повече години е 150 mg. При голяма част от пациентите на възраст на и над 65 години, приложението на Rasilez в доза от 300 mg не показва допълнителни ползи по отношение на понижаването на кръвното налягане в сравнение с дозата от 150 mg.

Други лекарства и Rasilez

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземете други предпазни

мерки, ако приемате едно от следните лекарства:

- лекарства, които увеличават количеството на калий в кръвта. Те включват калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки;
- фуросемид или тораземид, лекарства принадлежащи към групата, известна като диуретици или отводняващи таблетки, които се използват за увеличаване количеството на отделяната урина;
- ангиотензин II-рецепторен блокатор или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (вижте точки “Не приемайте Rasilez” и “Предупреждения и предпазни мерки”);
- кетоконазол, лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции;
- верапамил, лекарство, което се използва за понижаване на кръвното налягане, за регулиране на сърдечния ритъм или за лечение на стенокардия;
- някои видове болкоуспокояващи, известни като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Rasilez с храна и напитки

Трябва да приемате това лекарство или с лека храна или без храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Трябва да избягвате да приемате това лекарство едновременно с плодов сок и/или напитки, съдържащи растителни екстракти (включително билкови чайове), тъй като това може да предизвика понижаване на ефективността на това лекарство.

Бременност и кърмене

Бременност

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна (вижте точка “Не приемайте Rasilez”). Ако забременеете по време на приема на това лекарство, спрете приема му и се свържете незабавно с Вашия лекар. Ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. По правило Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на това лекарство преди да забременеете и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо това лекарство. Не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозна вреда на Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Лечението с това лекарство не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да Ви накара да се почувствате замаяни и това може да повлияе способността Ви да се концентрирате. Преди да шофирате, работите с машини или извършвате други дейности, които изискват концентрация, трябва да сте сигурни, че знаете как реагирате на действието на това лекарство.

3. Как да приемате Rasilez

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Хората, които имат високо кръвно налягане, често не забелязват никакви белези на проблема. Много от тях могат да се чувстват съвсем нормално. Много е важно да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, за да получите най-добрите резултати и да намалите риска от нежелани реакции. Спазвайте определените посещения при лекаря дори да се чувствате добре.

Обичайната начална доза е една таблетка от 150 mg веднъж дневно. Ефектът на понижаване на кръвното налягане се проявява в рамките на две седмици след започване на лечението.

Старческа възраст

Обичайната препоръчителна начална доза алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При голямата част от пациентите на възраст 65 или повече години, дозата 300 mg алискирен не показва допълнителни ползи по отношение на понижаването на кръвното налягане в сравнение с дозата 150 mg.

В зависимост от начина, по който отговаряте на лечението, Вашият лекар може да предпише по-висока доза - една таблетка от 300 mg веднъж дневно. Вашият лекар може да предпише това лекарство едновременно с други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане.

Начин на приложение

Глътнете таблетката цяла с малко вода. Трябва да приемате това лекарство веднъж дневно, винаги със или винаги без храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Трябва да си създадете удобен ежедневен график за прием на лекарството, спазвайки един и същ интервал по отношение на времето за хранене. Трябва да избягвате да приемате това лекарство едновременно с плодов сок и/или напитки, съдържащи растителни екстракти (включително билкови чайове). По време на лечението Вашият лекар ще коригира дозата Ви, в зависимост от повлияването на Вашето кръвно налягане.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rasilez

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки от това лекарство, незабавно се консултирайте с лекар. Може да се нуждаете от медицински грижи.

Ако сте пропуснали да приемете Rasilez

Ако сте пропуснали да приемете една доза от това лекарство, вземете я веднага щом се сетите и след това приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако обаче, вече е почти време за Вашата следваща доза, просто трябва да приемете следващата таблетка в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни (с неизвестна честота):

Няколко пациенти са получили такива сериозни нежелани реакции. **Ако получите някоя от следващите нежелани реакции, информирайте незабавно Вашия лекар:**

- Тежка алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, оток на лицето, устните или езика, затруднено дишане, замаяност.

Възможни нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души): диария, ставна болка (артралгия), високо ниво на калий в кръвта, замаяност.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души): кожен обрив (може също така да е признак на алергични реакции или на ангиоедем – вижте „Редки” нежелани реакции по-долу), бъбречни проблеми, включително остра бъбречна недостатъчност (силно намаляване на количеството на отделената урина), оток на дланите, глезените или стъпалата (периферни отоци), тежки кожни реакции (токсична епидермална некролиза и/или реакции на устната лигавица – зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, лющене на кожата, висока температура), ниско кръвно налягане, сърцебиене, кашлица, сърбеж, сърбящ обрив (уртикария), повишаване на чернодробните ензими.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души): повишаване на нивото на креатинина в кръвта, понижаване на нивото на хемоглобина в кръвта (анемия), понижен брой на червените кръвни клетки, зачервяване на кожата (еритем).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):
усещане за световъртеж, ниски нива на натрий в кръвта, недостиг на въздух, гадене, повръщане, признаци на чернодробно заболяване (гадене, загуба на апетит, потъмняване на урината или пожълтяване на кожата и очите).

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар. Може да се наложи да спрете приема на Rasilez.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rasilez

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rasilez

- Активното вещество е алискирен (като хемифумарат).

Rasilez 150 mg филмирани таблетки

- Всяка таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат), а Rasilez 300 mg филмирани таблетки съдържат 300 mg алискирен. Другите съставки са: кросповидон тип А, хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s), магнезиев стеарат, макрогол 4000, микрокристална целулоза, повидон К-30, колоиден безводен силициев диоксид, талк, титанов диоксид (Е 171), черен железен оксид (Е 172), червен железен оксид (Е 172).

Rasilez 300 mg филмирани таблетки

- Всяка таблетка 300 mg алискирен (като хемифумарат). Другите съставки са: кросповидон тип А, хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s), магнезиев стеарат, макрогол 4000, микрокристална целулоза, повидон К-30, колоиден безводен силициев диоксид, талк, титанов диоксид (Е 171), черен железен оксид (Е 172), червен железен оксид (Е 172).

Как изглежда Rasilez и какво съдържа опаковката

Rasilez 150 mg филмирани таблетки са бледорозови, двойноизпъкнали, кръгли таблетки с отпечатано 'IL' от едната страна и 'NVR' от другата.

Rasilez 300 mg филмирани таблетки са бледочервени, двойноизпъкнали, елипсовидни таблетки с отпечатано 'IU' от едната страна и 'NVR' от другата.

Rasilez 150 mg филмирани таблетки се предлагат в следните опаковки:

- Единични опаковки, съдържащи 14, 28, 30, 50, 56, 90 или 98 таблетки

- Единични опаковки, съдържащи 56x1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери
- Групови опаковки, съдържащи 280 (20x14) таблетки
- Групови опаковки, съдържащи 98 (2x49x1) таблетки в перфорирани еднодозови блистери

Rasilez 300 mg филмирани таблетки се предлагат в следните опаковки:

- Единични опаковки, съдържащи 14, 28, 30, 50, 56, 90 или 98 таблетки
- Единични опаковки, съдържащи 56x1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери
- Групови опаковки, съдържащи 280 (20x14) таблетки
- Групови опаковки, съдържащи 98 (2x49x1) таблетки в перфорирани еднодозови блистери

Не всички видове опаковки могат да се предлагат във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>