

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- **РАСИЛЕЗ** филм обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

- 1 филм обложена таблета содржи 150 мг алискирен.
- 1 филм обложена таблета содржи 300 мг алискирен.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Филм обложени таблети

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Третман на есенцијална хипертензија.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Препорачаната доза на Расилез[®] е 150 мг еднаш на ден. Кај пациенти чиј крвен притисок не се контролира адекватно, дозата може да се покачи до 300 мг еднаш на ден.

Антихипертензивниот ефект е значајно видлив во тек на 2 недели (85-90%) по отпојнувањето на терапијата со 150 мг еднаш на ден.

Расилез[®] може да се користи како монотерапија или во комбинација со други антихипертензивни лекови (види секција 4.4. и 5.1). Не смее да се употребува во комбинација со Ангиотензин Конвертирачки Ензим Инхибитори (АКЕ) или Ангиотензин II Рецептор Блокатори (АРБ) кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2.

Расилез[®] треба да се зема со лесно јадење еднаш на ден, по можност во исто време секој ден.

Бубрежно оштетување

Не е потребно подесување на почетната доза кај пациенти со умерено до средно бубрежно оштетување (види секција 4.4. и 5.1). Расилез не е препорачан кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (ГФР < 30 ml/min).

Хепатално оштетување

Не е потребно подесување на почетната доза кај пациенти со умерено до тешко хепатално оштетување (види секција 4.4. и 5.1).



Постари пациенти (над 65 години)

Не е потребно подесување на почетната доза кај постари пациенти.

Педијатриски пациенти

Расилез® не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти под 18 години возраст поради недостиг на податоци во однос на безбедноста и ефикасноста (види секција 5.2).

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- позната пречувствителност кон активната материја или било кој ексципиент.
- Конкомитантна употреба на алискирен со АРБ или АКЕ кај пациенти со дијабетес мелитус тип2.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Пациентите кои примаат други лекови кои го инхибираат системот ренин-ангиотензин (РАС), и/или тие со редуцирана бубрежна функција и/или дијабетес мелитус се со зголемен ризик од хиперкалиемија за време на терапија со алискирен.

Алискирен треба да се користи со претпазливост кај пациенти со срцево оштетување поради лимитираните податоци во однос на клиничката ефикасност и подносливост.

Во случај на тешка и перзистирачка дијареја, терапијата со алискирен треба да се прекине.

Пациенти со намалени нивоа на натриум и/или волумен

Кај пациенти со значителено намален волумен-, и/или натриум (на пр. оние кои примаат високи дози на диуретици), може да се појави симптоматска хипотензија по отпочнувањето на терапијата со алискирен. Оваа состојба треба да се корегира пред администрацијата на алискирен, или третманот да отпочне но под строг медицински надзор.

Пациенти со веќе постоечко бубрежно оштетување

Во клиничките студии алискирен не е испитуван кај хипертензивни пациенти со тешко бубрежно оштетување (серумски нивоа на креатинин 150 мол/л или 1.70 мг/дл кај жени и 177 мол/л или 2.00 мг/дл кај мажи и/или прорачуната гломеруларна филтрација (ГФР) <30 мл/мин), историја на дијализа, нефротски синдром или реноваскуларна хипертензија.

Самостојна или конкомитантна употреба на алискирен со друг лек кој делува на РААС не е препорачана кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (ГФР < 30 ml/min).

Пациенти со стеноза на ренална артерија

Нема податоци за употребата на Расилез® кај пациенти со унилатерална или билатерална стеноза на реналната артерија, или стеноза на единечен бубрег. Заради тоа што другите лекови кои влијаат на РААС можат да го



покачат нивото на уреа во крв и серумскиот креатинин кај пациенти со билатерална или унилатерална стеноза на реналната артерија, препорачана е претпазлива употреба на лекот кај овие пациенти.

Ризик за ренална дисфункција/ Промена во серумските електролити

Како и другите лекови кои влијаат на РААС, алискирен може да го покачи нивото на калиум, серумскиот креатинин и нивото на уреа во крвта. Покачувањата на серумскиот калиум може да егзацерираат при конкомитантна употреба на други супстанции кои делуваат на РААС или употребата на НСАИД. Пациентите со дијабетес мелитус се на зголемен ризик од хиперкалемија за време на терапија со алискирен.

Влошувањето на реналната функција може да се појави кај пациенти кои добиваат алискирен и други РААС агенси или НСАИД, или кај оние кои имаат веќе постоечка бубрежна болест, дијабетес мелитус или со други состојби на предиспозиција на ренална дисфункција како што е хиповолемија, срцев инфаркт или болест на црниот дроб.

Потребно е мониторирање на серумските електролити за да се утврдат потенцијалните електролитни (калиумски) дисбаланси пред употреба на Расилез, како и периодично мониторирање посе тоа.

Конкомитантна употреба со циклоспорин А или итраконазол

Конкомитантната употреба на алискирен и циклоспорин или итраконазол, потентни P glycoprotein инхибитори, не е препорачана (види секција 4.5.)

Ангиоедем

За време на терапија со алискирен се пријавени случаи на ангиоедем. Во контролираните клинички испитувања забележано е ретко појавување на ангиоедем за време на третманот со алискирен во споредба со третман со плацебо или хидрохлортиазид. Пациентите треба да ја прекинат терапијата веднаш и треба да пријават кај нивниот лекар доколку се појават некои алергиски реакции (на пример. Тешкотии при дишење или отекување, отоци на лицето, екстремитетите, очите, устата и јазикот).

4.5

ИНТЕРАКЦИИ

Расилез® нема клинички релевантни интеракции со медицински лекови кои најчесто се користат за третман на хипертензија или дијабетес.

Лековите кои се испитувани во клиничките фармакокинетски студии се аценокумарол, атенолол, целексоксиб, пиоглитазон, алопуринол, изосорбид-5-мононитрат, рамиприл и хидрохлоротијазид. Не се најдени никакви интеракции.

Ко-администрација на алискирен со или валсартан (28%), метформин (28%), амлодипин (29%) или циметидин (19%) резултира со 20-30% промена



во C_{MAX} или АУЦ-то на Расилез®. Кога се администрира со аторвастатин, вредностите на АУЦ и C_{MAX} на Расилез во состојба на стеаду-стате се покачува за 50%. Ко-администрација на Расилез нема значајно влијание врз фармаокинетиката на аторвастатин, валсартан, метформин или амлодипин. Како резултат на ова, не е потребно подесување на дозата на Расилез или на овие ко-администрирани лекови.

Биорасположивоста на дигоксин може да е лесно намалена од страна на Расилез.

Прелиминарните податоци сугерираат дека ирбесартан може да го намали АУЦ-то и C_{MAX} на Расилез.

Кај експериментални животни, покажано е дека П-гп е главен параметар за биорасположивоста на Расилез. Индукторите на П-гп (на пр. кантарион, рифампицин) можат поради тоа да ја намалат биорасположивоста на Расилез.

Алискирен не ги инхибира ЦYP450 изоензимите (ЦYP1A2, ЦYP2C8, ЦYP2C9, ЦYP2C19, ЦYP2D6, ЦYP2E1 и ЦYP3A). Алискирен не го индуцира ЦYP3A4. Алискирен се метаболизира минимално преку цитохром P450 ензимите, поради тоа не се очекуваат интеракции со лекови кои се инхибирани, индуцирани или се метаболизираат преку овие ензими. Како резултат на ова, не е потребно подесување на дозата на алискирен.

P glycoprotein интереакции

Ин витро студиите покажуваат дека МДР1 (Pgp) е главниот транспортер вклучен во апсорпцијата и елиминацијата на алискирен. Потенцијал за интереакции со други лекови на местото на Pgp зависат од степенот на инхибиција на овој транспортер.

Pgp супстрати или слаби инхибитори

Не се покажани релевантни интереакции со атенолол, дигоксин, амлодипин и циметидин. Кога се употребува со аторвастатин (80 мг), рамнотежата на алискирен 300 мг АУЦ и C_{max} се покачени за 50%.

Умерени Pgp инхибитори

Ко-администрација на кетоконазол 200 мг два пати на ден со Расилез резултирала со 1.8-пати покачување во плазматските нивоа на Расилез (АУЦ и C_{MAX}). Промените во плазматските нивоа во присуство на кетоконазол се очекува да бидат во опсегот кој се очекува да се постигне ако дозата се зголеми двојно; дози на Расилез до 600 мг, или двапати над највисоката препорачана терапевтска доза, се безбедни во добро-контролирани клинички испитувања. Претклиничките студии индицираат дека Расилез и ко-администрација на кетоконазол ја појачуваат гастроинтестиналната



апсорпција на алискирен и ја намалуваат билијарната екскреција.

Потентни Pgp инхибитори

Студија на здрави доброволци покажала дека циклоспорин (200 и 600 мг) ја зголемува Ц_{макс} на алискирен 75 мг за околу 2,5 пати, а АУЦ за 5 пати. Кај здрави доброволци, итраконазол (100 мг) ја зголемува АУЦ и Ц_{макс} на алискирен (150 мг) за 6,5 пати и 5,8 пати соодветно. Поради тоа, конкомитантна употреба на овие лекови со алискирен не е препорачана (види секција 4.4)

Фуросемид

Кога Расилез се ко-администрира со фуросемид, вредностите на АУЦ и Ц_{макс} на фуросемид биле намалени за 28% и 49%. Поради тоа се препорачува да се следат ефектите кога се отпочнува и да се подесува терапијата со фуросемид, за да се избегнат можните под-терапевиски ефекти во клинички ситуации на волуменско оптоварување.

Калиум и диуретици кои штедат калиум

Врз основ на искуството на употребата на други супстанции кои влијаат врз системот ренин-ангиотензин, истовремена употреба на диуретици кои штедат калиум, додатоци кои содржат калиум, солени додатоци кои содржат калиум или други супстанции кои можат да ги покачат серумските нивоа на калиум (на пр. хепарин), може да доведе до покачување на серумските нивоа на калиум. Ако се смета за потребна ко-медикација, се советува претпазливост.

Нестероидни антиинфламаторни лекови НСАИД

Кај пациенти кои се постари, со намален волумен (вклучувајќи ги и оние со терапија на диуретици), или со загрозуена ренална функција, заедничката администрација со НСАИД со лекови кои делуваат на РААС може да резултира со влошување на бубрежната функција, вклучувајќи и можни акутна ренална инсуфициенција, која обично е реверзибилна. Истовремена администрација на НСАИД може да го ослаби антихипертензивниот ефект на агенти кои делуваат на ренин-ангиотензин системот, вклучувајќи алискирен.

4.6

БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Не постојат податоци за употребата на алискирен кај бремени жени. Алискирен не е тератоген кај стаорци или зајаци (види секција 5.3). Другите супстанции кои делуваат директно на системот РАС предизвикуваат сериозни фетални малформации и неонатална смрт. Како и секој лек кој делува директно врз РАС, алискирен не смее да се користи во тек на првиот



триместар од бременоста или кај жени кои планираат да забременат и е контраиндициран во тек на вториот и третиот триместар (види секција 4.3). Здравствените работници кои препишуваат лекови кои делуваат на РААС треба да ги обавестат жените во репродуктивен период за можниот ризик од овие лекови во тек на бременоста. Ако бременоста се открие во тек на терапија со алискирен, лекот треба веднаш да се прекине.

Доене

Не е познато дали алискирен се излучува во мајчиното млеко. Расилез се излучува во млекото на староци-женки. Неговата употреба поради тоа не се препорачува кај жени кои дојат.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Не се изведени студии за ефектите на лекот врз способноста за управување на моторни возила и ракување со машини. Меѓутоа, кога се управува со возило или се ракува со машини треба да се има во предвид дека може понекогаш да се јави вртоглавица кога се зема било каква антихипертензивна терапија. Расилез има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Расилез е евалуиран за подносливост кај повеќе од 7800 пациенти, вклучувајќи преку 2300 третирани во период од преку 6 месеци, и повеќе од 1200 во период од преку 1 година. Инциденцата на несакани ефекти не покажува поврзаност со полот, возраста, индексот на телесна тежина (БМИ), расата или етникумот. Третманот со алискирен резултира со севкупна инциденца на несакани ефекти слична со плацебо се до доза од 300 мг. Несаканите ефекти општо се слаби и транзиторни по природа и само понекогаш е потребно да се прекине терапијата поради нив. Најчесто несакано дејство е дијареја.

Инциденцата на кашлица е слична со плацебо (0,6%) и оние пациенти третирани со алискирен (0,9%).

Несаканите ефекти се рангирани според честотата, први се најчестите со следната инциденца: многу чести (1/10); чести (1/100, <1/10); не толку чести (1/1000, <1/100); ретки (1/10 000, <1/1000); многу ретки (<1/10 000), вклучувајќи изолирани случаи.

Гастроинтестинални пореметувања

Вообичаени: дијареја

Кожа и пореметувања на субкутани ткива

Не толку чести: кожен исип

Не толку чести: Сериозни кожни несакани реакции вклучувајќи го Стивенс Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза

Пореметувања на имун систем

Ретки: Хиперсензитивност

Истражувања

Вообичаени: Хиперкалемија

Ренални и уринарни пореметувања



Невообичаени: Ренално оштетување
Ретки: Ренален колапс
Пореметувања на нервниот систем
Чести: Вртоглавици
Васкуларни пореметувања
Невообичаени: Хипотензија

Во тек на третман со алискирен е пријавен ангиоедем. Во контролирани клинички испитувања, ангиоедем се јавил ретко во тек на третман со алискирен со инциденца која е споредлива со плацебо или третман со хидрохлортијазид. Во случај на појава на било каков знак кој сугерира на алергиска реакција (особено потешкотија во дишењето, или отекување, или отекување на лицето, екстремитетите, очите, усните и/или јазикот) пациентите треба веднаш да го прекинат третманот и да контактираат лекар.

Лабораториски наоди

Во контролирани клинички студии, клинички релевантни наоди во стандардните лабораториски параметри не толку често се придружени со администрацијата на алискирен. Во клинички студии на хипертензивни пациенти, алискирен немал клинички значајни ефекти врз вкупниот холестерол, липопротеините со висок дензитет (ХДЛ-Ц), триглицеридите на гладно, гликозата на гладно или уричната киселина.

Хемоглобин и хематокрит: Забележани се мало намалување во хемоглобинот и хематокритот (средно намалување од околу 0,05 ммол/л и 0,16 волуменски проценти). Терапијата не е прекината кај ниеден пациент поради анемија. Овој ефект е исто така забележан со други лекови кои делуваат на системот ренин-ангиотензин, како што се АКЕ-инхибиторите и блокаторите на рецепторите на ангиотензин.

Серумски калиум: Покачувањата во серумскиот калиум биле минорни и нечести кај пациенти со есенцијална хипертензија кои биле третирани само со алискирен. Меѓутоа, во една студија каде алискирен бил даден во комбинација со АКЕ-инхибитор кај дијабетична популација, покачувањата во серумскиот калиум биле почести (5,5%). (види секција 4.3.) Индицирано е рутинско мониторирање на електролитите и бубрежната функција при употреба на Расилез. (види секција 4.4)

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Достапни се ограничен број на податоци поврзани со предозирање кај луѓе. Најверојатни манифестации на предозирање би биле хипотензија, поврзана со антихипертензивниот ефект на алискирен. Ако се појави симптоматска хипотензија, треба да се отпочне супортивен третман.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА



Фармакотерапевтска група: Ренински инхибитор, АТЦ код: Ц09ХА02.

Алискирен е орален, не-пептиден, јак и селективен директен инхибитор на хуманиот ренин.

Со инхибиција на ензимот ренин, алискирен го инхибира системот РАС на местото на активација, блокирајќи ја конверзијата на ангиотензиноген во ангиотензин I и намалувајќи ги нивоата на ангиотензин I и ангиотензин II. Додека другите лекови кои го инхибираат РАС (АКЕ инхибиторите и антагонисти на ангиотензин II рецепторите) предизвикуваат компензаторно покачување на плазма ренинската активност (ПРА), третман со алискирен го намалува ПРА кај хипертензивни пациенти за околу 50-80%. Слична редукција е најдена кога алискирен се комбинира со други антихипертензивни лекови. Покачена вредност на ПРА независно се придружува со зголемен кардиоваскуларен ризик кај хипертензивните и нормотензивните пациенти. Клиничките импликации на разликите во ефектите на ПРА не се познати досега.

Хипертензија

Кај хипертензивни пациенти, администрација на алискирен еднаш на ден во дози од 150 мг и 300 мг овозможува дозно-зависна редукција на обата систолен и дијастолен крвен притисок, кој ефект се задржува во тек на 24-часовен дозажен интервал (максимален бенефит ако се дозира рано наутро) со максимален ефект за дијастолен одговор од дури 98% за дозата од 300 мг. 85-90% од максималниот ефект за намалување на крвниот притисок е забележан по 2 недели. Овој ефект се одржувал во тек на долготраен третман и не зависи од возраста, полот, БМИ индексот и етникумот. Расилез е испитуван на 1864 пациенти на возраст од 65 години и постари, и кај 426 пациенти на возраст од 75 години и постари.

Студии со алискирен како монотерапија покажале дека ефектот на намалување на крвниот притисок се споредливи со другите групи на антихипертензивни лекови вклучувајќи ги тука и АКЕ-инхибиторите и антагонисти на ангиотензин II рецепторите. Во споредба со диуретиците (хидрохлортијазид), алискирен 300 мг го намалил крвниот систолен/дијастолен притисок за 17.0/12.3 ммХг, споредбено со 14.4/10.5 ммХг за хидрохлортијазид 25 мг по 12 недели третман. Кај дијабетични хипертензивни пациенти, монотерапија со алискирен била безбедна и ефикасна.

Изведени се студии со примена на комбинирана терапија на алискирен додаден кон хидрохлортијазид, рамиприл, амлодипин, валсартан и атенолол. Овие комбинирани терапии добро се поднесувале. Расилез индуцирал дополнителен ефект во намалување на крвниот притисок кога бил додаден кон хидрохлортијазид и рамиприл. Кај пациенти кои не реагирале адекватно на 5 мг амлодипин, додавањето на алискирен 150 мг имало ефект во намалување на крвниот притисок сличен на тој постигнат со зголемување на дозата на амлодипин на 10 мг, но со пониска инциденца на едеми (алискирен 150 мг/амлодипин 5 мг 2,1% vs амлодипин 10 мг 11,2%). Расилез во комбинација со валсартан покажал адитивен антихипертензивен ефект во студија која била специјално дизајнирана за следење на ефектот на оваа комбинирана терапија.



Кај гојазни хипертензивни пациенти кои не реагирале адекватно на хидрохлортијазид 25 мг, дополнителен третман со алискирен 300 мг обезбедил дополнителна редукција на крвниот притисок која била споредлива со дополнителен третман со ирбесартан 300 мг или амлодипин 10 мг. Кај дијабетични хипертензивни пациенти, алискирен обезбедил дополнителна редукција на крвниот притисок кога се додава на терапија со рамиприл, додека комбинацијата алискирен и рамиприл имала пониска инциденца на кашлица (1,8%) отколку рамиприл (4,7%).

Не постои доказ за хипотензија при првата доза и никаков ефект врз срцевата фреквенција кај пациенти во контролирани клинички студии. Експресивна хипотензија била невообичаена (0,1%) кај пациенти со некомплицирана хипертензија третирана само со алискирен. Исто така невообичаена била хипотензија (<1%) во тек на комбинирана терапија со други антихипертензивни лекови. Со прекин на третманот, крвниот притисок постепено се враќа кон базичните вредности во период од неколку недели, без податок за ребоунд (повратен) ефект на крвниот притисок или ПРА.

Досега сеуште не се познати корисни ефекти на алискирен врз морталитетот и кардиоваскуларниот морбидитет како оштетување на целните органи.

Срцева електрофизиологија

Во рандомизирани, двојно-слепи, плацебо и активно-контролирани студии со користење на стандардна и Холтер-електрокардиографија не се забележани ефекти врз QT-интервалот.

5.2

ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

По орална администрација, максималните плазматски концентрации на алискирен се постигнуваат по 1-3 часа. Апсолутната биорасположивост на алискирен е околу 2-3%. Оброци со висок процент на масти го редуцираат C_{MAX} за 85% и АУЦ-то за 70%. Плазматските концентрации во состојба на steady-state се постигнуваат во тек на 5-7 дена по администрација еднаш на ден и нивоата во steady-state се околу 2 пати поголеми од тие забележани при почетните дози.

По интравенска администрација, средниот волумен на дистрибуција во состојба на steady-state е околу 135 литри, што укажува дека алискирен добро се дистрибуира во екстраваскуларниот простор. Врзувањето на алискирен на плазматските протеини е умерено (47-51%) и е независно од концентрацијата.

Метаболизам и елиминација

Средниот полуживот на елиминација е околу 40 часа (опсег од 34-41 час). Алискирен главно се елиминира како непроменет лек преку фецесот (78%). Околу 1,4% од вкупната доза која е внесена орално се метаболизира. Ензимот кој е одговорен за овој метаболизам е ЦYP3A4. Околу 0,6% од дозата се открива во урината по орална администрација. По интравенска администрација, средниот плазматски клиренс е околу 9 Л/час.



Линеарност/не-линеарност

Експозицијата кон алискирен се покачува повеќе отколку пропорционално со покачувањето на дозата. По администрација на поединечна доза во дозен опсег од 75 до 600 мг, двојно покачување на дозата резултира со 2,3 и 2,6 пати зголемување на АУЦ и C_{MAX} . Во состојба на steady-state нелинеарноста може да биде поизразена. Механизмите кои се одговорни за девијација од линеарноста сеуште не се откриени. Можниот механизам е сатурација на транспортерите на местото на апсорпција или во хепатобилијарниот пат на очистување.

Карактеристики на пациентите

Алискирен е ефикасен еднаш на ден антихипертензивен третман кај возрасни пациенти, независно од возраста, полот, БМИ и етникумот.

АУЦ-то е за 50% поголемо кај постари особи (>65 години) отколку кај млади особи. Возраста, тежината и етникумот немаат клинички релевантно влијание врз фармакокинетиката на алискирен.

Фармакокинетиката на алискирен е евалуирана кај пациенти со различни степени на бубрежна инсуфициенција. Релативните АУЦ и C_{MAX} на алискирен кај субјекти со бубрежно оштетување се движат помеѓу 0,8 и 2 пати од нивоата кај здрави субјекти по администрација на поединечна доза и во состојба на стеаду-стате. Овие забележани промени не корелираат со тежината на бубрежното оштетување. Не е потребно подесување на почетното дозирање на алискирен кај пациенти со умерено до тешко бубрежно оштетување, но е потребна претпазливост кај овие пациенти.

Фармакокинетиката на алискирен не е значително зафатена кај пациенти со умерена до тешка хепатална болест. Следствено, не е потребно подесување на почетната доза на алискирен кај пациенти со умерено до тешко хепатално оштетување.

5.3

ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Канцерогениот потенцијал е следен во 2-годишна студија на стаорци и во 6-месечна трансгена студија на глувци. Не е детектиран канцероген потенцијал. Кај стаорците е забележан еден случај на аденом во колонот и еден цекален аденокарцином при доза од 1500 мг/кг/ден, кој не бил статистички значаен. Иако алискирен има познат иритирачки потенцијал, безбедносните маргини кои се постигнати кај луѓе при доза од 300 мг во тек на студија на здрави доброволци се смета дека одговараат на 9-11 пати врз основ на фекалните концентрации или 6 пати врз основ на концентрациите во мукозата во споредба со 250 мг/кг/ден во студија за одредување на канцерогениот потенцијал кај стаорци.

Алискирен немал било каков мутаген потенцијал во ин витро и ин vivo студии за мутагеност. Есеите кои се вклучени ин витро биле во бактериски и клетки од цицачи и ин vivo кај стаорци.



Студиите на репродуктивна токсичност со алискирен не укажуваат на доказ за ембриофетална токсичност или тератогеност во дози до 600 мг/кг/ден кај стаорци или 100 мг/кг/ден кај зајаци. Фертилноста, пренаталниот развој и постнаталниот развој не биле зафатени кај стаорци при дози до 250 мг/кг/ден. Дозите кај стаорци и зајаци предизвикуваат системска експозиција од 1 до 4 и 5 пати повисока над максималната препорачана доза за луѓе (300 мг).

Студиите за безбедност на лекот не откриле било какви несакани ефекти врз ЦНС, респираторниот или кардиоваскуларниот систем. Наодите во тек на студии на токсичност при повторувани дози кај животни биле во согласност со познатиот иритирачки потенцијал или очекуваните фармаколошки ефекти на алискирен.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

кросповидон, магнезиум стеарат, микрокристална целулоза, повидон, колоидална анхидрозна силика, хипромелоза, макрогол, талк, железен оксид, црн (E172), црвен (E172), титаниум диоксид (E171).

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Нема податоци.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Две (2) години од датумот на производство.
Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 30°C, во оригинално пакување, на места заштитени од влага.
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 ПАКУВАЊЕ

ПА/Алу/ПВЦ блистери

Кутија која содржи 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 или 280 таблети.
Кутии кои содржат 84 (3 x 28), 98 (2 x 49) или 280 (20 x 14) таблети се мулти-пакувања.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

Носител на маркетиншките права: NOVARTIS PHARMA AG,



Базел,
Швајцарија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-2564/08, 15-2565/08 датум: 27.04.2009

• **ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО**

15-2564/08, 15-2565/08 датум: 27.04.2009

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2012

