BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter
Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter
Lys pink, udadbuet, rund tablet, præget med "IL" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter
Lyserød, udadbuet, oval tablet, præget med "IU" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Rasilez er 150 mg én gang dagligt. Hos patienter med utilstrækkeligt kontrolleret blodtryk kan dosis øges til 300 mg én gang dagligt.

Den antihypertensive effekt er til stede i betydelig grad inden for to uger (85-90 %) efter initiering af behandling med 150 mg en gang dagligt.

Rasilez kan anvendes alene eller kombineres med andre antihypertensiva dog ikke i kombination med angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin-II receptorblokkere (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m^2) (se pkt 4.3, 4.4 og 5.1).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion
Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Aliskiren anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2).

Nedsat leverfunktion
Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre patienter 65 år eller derover
Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatrisk population
Rasilez er kontraindiceret til børn fra fødslen og op til 2 år.

Rasilez bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed som skyldes potentiel overeksponering for aliskiren (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3).

Rasilez' sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 til 17 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.Rasilez bør ikke anvendes hos denne population.

Administration
Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med lidt vand. Rasilez bør tages én gang daglig, altid med eller uden mad, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Patienter bør indføre en passende daglig rutine for medicinindtagelsen og fastholde en rutine i forhold til madindtagelse. Indtagelse af frugtjuice og/eller drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer) sammen med Rasilez bør undgås (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.

- Arvelig eller idiopatisk angioødem.

- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).

- Brug af aliskiren sammen med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein-(P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (fx quinidin) er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

- Samtidig brug af Rasilez sammen med en angiotensin-konverteringsenzym-hæmmer (ACEI) eller en angiotensin-receptorblokker (ARB) er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

- Børn fra fødslen og op til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Ved alvorlig og vedvarende diarré bør behandling med Rasilez stoppes (se pkt. 4.8).

Aliskiren bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært hjertesvigt (New York Heart Association [NYHA] klasse III-IV) (se pkt. 5.1).

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren anvendes til patienter med hjertesvigt, der behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, synkope, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af aliskiren med en ACE-hæmmer eller en ARB frarådes derfor. Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

Risiko for symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter i behandling med aliskiren i følgende tilfælde:
- Patienter med markant væskemangel eller patienter med natriummangel (fx patienter, der får høje doser diuretika) eller
- Anvendelse af aliskiren sammen med andre stoffer, der virker på RAAS.

Væske- og natriummangel bør korrigeres før administration af Rasilez, eller behandlingen skal indledes under nøje klinisk overvågning.

Nedsat nyrefunktion

Aliskiren er ikke undersøgt i kliniske studier med hypertensive patienter, der har svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin ≥ 150 µmol/l eller 1,70 mg/dl hos kvinder og ≥ 177 µmol/l eller 2,00 mg/dl hos mænd og/eller estimeret GFR < 30 ml/min/1,73 m^2), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Det frarådes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2).

Som for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-systemet, skal der udvises forsigtighed, når aliskiren gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (fx pga. blodtab, alvorlig og vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er efter markedsføring rapporteret hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Nyrearteriestenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af aliskiren til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller brug af Rasilez til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Anafylaktisk reaktioner og angioødem

Der er set anafylaktiske reaktioner under behandling med aliskiren efter markedsføring (se pkt. 4.8). Angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge), blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde optrådt efter brug af et andet lægemiddel, der kan forårsage

angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er der set angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er (se pkt. 4.8).

I et observationsstudie udført efter markedsføring er der set en øget risiko for angioødem ved administration af aliskiren sammen med ACE-hæmmere eller ARB'er. Virkningsmekanismen er ikke klarlagt. Generelt frarådes dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af aliskiren med en ACE-hæmmer eller en ARB (se punktet "Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)" herover samt pkt. 4.5 og 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter disponeret for allergi.

Patienter med angioødem i anamnesen kan have en øget risiko for angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren ordineres til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis anafylaktiske reaktioner eller angioødem opstår, skal behandlingen seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt. Patienter skal informeres om at kontakte læge, hvis de udvikler tegn på allergiske reaktioner, specielt vejrtrækningsproblemer eller synkebesvær, hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber eller tunge. Hvis tunge, glottis eller svælg er involveret, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde frie luftveje.

Pædiatrisk population

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-subtrat, og der kan muligvis forekomme overeksponering for aliskiren hos børn med umodent P-gp-lægemiddeltransportsystem. Alderen, hvor transportsystemet er modent, kan ikke fastsættes (se pkt. 5.2 og 5.3). Derfor er Rasilez kontraindiceret hos børn fra fødslen og op til 2 år og bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år (se pkt. 4.2 og 4.3). Aliskirens sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 - 17 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

Potente P-gp-hæmmere
Et interaktionsstudie med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, har vist, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger C_{max} af aliskiren 75 mg cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og C_{max} af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anbefales ikke

Frugtjuice og drikkevarer indeholdende planteekstrakter
Indtagelse af frugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og C_{max} for aliskiren. Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med aliskiren 300 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Indtagelse af appelsin- eller æblejuice sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på hhv. 62 % eller 63 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes en hæmning af organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren i mave-tarm-kanalen forårsaget af frugtjuice. På grund af risiko for terapeutisk svigt bør frugtjuice ikke tages sammen med aliskiren. Virkningen af drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer)

på absorptionen af aliskiren er ikke undersøgt. Imidlertid er stoffer, der potentielt kan hæmme organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren, i vid udstrækning til stede i frugt, grøntsager og mange andre planteprodukter. Derfor bør drikkevarer indeholdende planteekstrakter, inklusive urteteer, ikke indtages sammen med aliskiren (se pkt. 4.2).

Dobbelt RAAS-blokade med aliskiren, ARB'er eller ACE-hæmmere
Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af RAAS ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, ARB'er eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Forsigtighed påkrævet ved samtidig brug

Interaktioner med P-glykoprotein
I prækliniske studier er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste effluksystem involveret i aliskirens intestinale absorption og galdeudskillelse (se pkt. 5.2). Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i kliniske studier. Andre P-gp-induktorer (perikon) kan muligvis nedsætte biotilgængeligheden af aliskiren. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer vævsoptagelsen af et stort udvalg af substrater, og P-gp kan øge koncentrationsforholdet mellem væv og plasma. Derfor kan kan P-gp-induktorer øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for interaktioner med lægemidler ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af, i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

Moderate P-gp-hæmmere
Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske studier. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Lægemidler, som påvirker serumkalium
Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Regelmæssig kontrol af kaliumniveauer tilrådes, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)
NSAID'er kan reducere aliskirens antihypertensive effekt. Hos visse patienter med påvirket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan samtidig administration af aliskiren og NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Kombination af aliskiren og NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Furosemid og torasemid
Samtidig oral administration af aliskiren og furosemid havde ingen effekt på aliskirens farmakokinetik, men reducerede eksponeringen af furosemid med 20-30 % (effekten af aliskiren på furosemid, administreret intramuskulært eller intravenøst, er ikke blevet undersøgt). Efter gentagne furosemiddoser (60 mg/dag), administreret samtidig med aliskiren (300 mg/dag) til patienter med hjertesvigt, var udskillelsen af natrium i urinen og urinvoluminet reduceret med henholdsvis 31 % og 24 % i løbet af de første 4 timer, sammenlignet med furosemid alene. Gennemsnitsvægten af patienter i samtidig behandling med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var højere end vægten af patienter

behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Der blev observeret mindre ændringer i furosemids farmakokinetik og effekt ved aliskiren 150 mg/dag.

De kliniske data indikerede ikke, at der blev anvendt højere doser af torasemid ved samtidig behandling med aliskiren. Den renale udskillelse af torasemid vides at være medieret af organisk anion-transportere (OAT). Aliskiren udskilles minimalt gennem nyrerne, og kun 0,6 % af aliskiren-dosis genfindes i urinen efter oral administration (se pkt. 5.2). Aliskiren kan dog potentielt reducere plasmakoncentrationen af torasemid ved at interferere med absorptionsprocessen, da aliskiren er vist at være substrat for det organisk anion-transporterende polypeptid 1A2 (OATP1A2) (se punktet "Interaktion med hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)" nedenfor).

Hos patienter, der behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid, anbefales det derfor at monitorere virkningen af furosemid eller torasemid ved initiering og justering af furosemid- , torasemid- eller aliskirenbehandling for at undgå ændringer i det ekstracellulære væskevolumen og potentielle situationer med volumen-overload (se pkt.4.4).

Warfarin
Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Fødeindtagelse
Selvom måltider (med højt eller lavt fedtindhold) har vist sig at reducere absorptionen af aliskiren betragteligt, har effekten af aliskiren vist sig at være den samme uanset om det tages med et let måltid eller uden et måltid (se pkt.4.2). Tilgængelige kliniske data tyder ikke på en additiv effekt af forskellige typer af mad og/eller drikkevarer. Imidlertid er potentialet for nedsat biotilgængelighed af aliskiren pga. en additiv effekt ikke undersøgt og kan derfor ikke udelukkes.

Farmakokinetiske interaktioner med andre lægemidler
Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.

Samtidig administration af aliskiren med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) resulterede i en ændring af C_{max} eller AUC for Rasilez på mellem 20 % og 30 %. Ved samtidig administration med atorvastatin steg AUC og C_{max} for Rasilez ved steady state med 50 %. Samtidig administration af Rasilez havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering for Rasilez eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.

Biotilgængeligheden af digoxin og verapamil kan blive lettere nedsat af Rasilez.

Interaktioner med CYP450
Aliskiren hæmmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af cytokrom P450-enzymer. Derfor forventes der ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP450 isoenzymer er dermed ikke forventet. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også andre afsnit om P-gp-interaktioner i pkt. 4.5).

P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere
Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og C_{max} for aliskiren øget med 50 % ved *steady state*. I forsøgsdyr er det blevet vist a P-gp har stor indflydelse på Rasilez' biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af Rasilez.

Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)
Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypetider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se punktet "Frugtjuice og drikkevarer indeholdende planteekstrakter" ovenfor).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Aliskiren bør, som andre præparater, der virker direkte på RAAS, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten (se pkt. 4.3) eller hos kvinder, som planlægger at blive gravide, og det er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten. Læger, som ordinerer præparater, der virker på RAAS, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko ved disse stoffer under graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal behandlingen seponeres som konsekvens heraf.

Amning

Det er ukendt, om aliskiren/metabolitter udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Aliskiren bør ikke bruges under amning.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Rasilez påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller døsighed under behandlingen med Rasilez.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Alvorlige bivirkninger omfatter anafylaktiske reaktioner og angioødem, som er blevet rapporteret efter markedsføringen, og forekommer sjældent (mindre end 1 tilfælde ud af 1.000 patienter). Den mest almindelige bivirkning er diarré.

Liste over bivirkninger i tabelform:

Aliskiren er evalueret med henblik på sikkerhed hos mere end 7.800 patient, herunder over 2.300, som var i behandling i mere end 6 måneder, og mere end 1.200, som var i behandling i over 1 år. Bivirkningerne er ordnet i frekvensgrupper med den mest almindelige først og ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1

Immunsystemet		
	Sjælden:	Anafylaktiske reaktioner, overfølsomhedsreaktioner
Nervesystemet		
	Almindelig:	Svimmelhed
Øre og labyrinth		
	Ikke kendt:	Vertigo
Hjerte		
	Ikke almindelig:	Palpitationer, perifert ødem
Vaskulære sygdomme		
	Ikke almindelig:	Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum		
	Ikke almindelig:	Hoste
	Ikke kendt:	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen		
	Almindelig:	Diarré
	Ikke kendt:	Kvalme, opkastning
Lever og galdeveje		
	Ikke kendt:	Leverforstyrrelser*, gulsot, hepatitis, leversvigt**
Hud og subkutane væv		
	Ikke almindelig:	Svære kutane bivirkninger inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden, udslæt, kløe, urticaria
	Sjælden:	Angioødem, erytem
Knogler, led, muskler og bindevæv		
	Almindelig:	Artralgi
Nyrer og urinveje		
	Ikke almindelig:	Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion
Undersøgelser		
	Almindelig:	Hyperkaliæmi
	Ikke almindelig:	Stigning i leverenzymer
	Sjælden:	Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi, stigning i blodkreatinin
	Ikke kendt:	Hyponatriæmi

*Isolerede tilfælde af leverforstyrrelser med kliniske symptomer og laboratorie-dokumentation for mere markant leverdysfunktion.
**Inklusive et tilfælde af 'fulminant leversvigt', der er rapporteret post-marketing, og hvor en kausal sammenhæng med aliskiren ikke kan udelukkes.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem
I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er.

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Nedsat nyrefunktion
Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

Laboratoriefund
I kontrollerede kliniske studier blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af aliskiren. I kliniske studier af hypertensive patienter havde Rasilez ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi
Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også med andre stoffer, som virker på renin-angiotensin-systemet, fx ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium
Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Pædiatrisk population

Aliskirens sikkerhed er blevet evalueret hos 267 hypertensive og overvejende overvægtige eller svært overvægtige patienter i alderen 6-17 år i et randomiseret dobbeltblindt 8-ugers studie, efterfulgt af et forlængelsesstudie, der inkluderede 208 patienter, der blev behandlet i 52 uger. Et 52- til 104-ugers ikke-interventionelt forlængelsesobservationsstudie hos 106 patienter (ingen forsøgsbehandling administreret) blev udført med det formål at evaluere den langsigtede sikkerhed med hensyn til vækst og udvikling hos børn i alderen 6-17 år med hypertension (primær eller sekundær) ved baseline i hovedforsøget, som tidligere blev behandlet med aliskiren. Frekvens, type og alvorlighed af bivirkninger hos børn var generelt sammenligneligt med det, der ses hos hypertensive voksne. Ud fra en vurdering af fysisk udvikling hos patienter med primær eller sekundær hypertension og en vurdering af neurokognitiv udvikling udelukkende hos patienter med sekundær hypertension (19 patienter: 9 tidligere behandlet med aliskiren og 10 tidligere behandlet med enalapril) blev der ikke observeret en overordnet klinisk relevant negativ indvirkning på pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år efter behandling med aliskiren i op til et år (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er begrænsede data til rådighed vedrørende overdosering hos mennesker. De mest sandsynlige manifestationer af overdosering vil være hypotension relateret til aliskirens antihypertensive virkning.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, bør der iværksættes støttende behandling.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadie (*end stage renal disease*, ESRD), var $clearance_{dialyse}$ af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, reninhæmmer, ATC-kode: C09XA02

Virkningsmekanisme

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af humant renin.

Farmakodynamisk virkning

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS-systemets aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre stoffer, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive stoffer. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlig virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300-mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtrykssænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Aliskiren er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af aliskiren-monoterapi har vist en blodtrykssænkende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensiva, herunder ACE-hæmmere og angiotension-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlortiazid – HCTZ) sænkede Rasilez 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor aliskiren er kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var veltolereret. Aliskiren inducerede en additiv blodtrykssænkende virkning ved

kombination med hydrochlorthiazid. Hos patienter, som ikke responderede tilstrækkeligt på 5 mg af calciumantagonisten amlodipin, havde kombinationen med aliskiren 150 mg en blodtrykssænkende virkning, som svarede til den opnåede virkning ved at amlodipindosen blev øget til 10 mg, men med en lavere incidens af ødem (aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg 2,1 % kontra amlodipin 10 mg 11,2 %).

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % *vs.* 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % *vs.* 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtrykssænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter. I en samlet analyse af data for effekt og sikkerhed fra kliniske studier af op til 12 måneders varighed var der ikke statistisk signifikant forskel mellem aliskiren 300 mg og aliskiren 150 mg i blodtryksreduktionen hos ældre patienter (≥ 65 år).

Hos adipøse patienter med utilstrækkelig respons på HCTZ 25 mg gav tillægsbehandling med aliskiren 300 mg en yderligere blodtryksnedsættende effekt, som var sammenlignelig med tillægsbehandling af irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Kraftig hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med aliskiren alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensiva. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basisniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller GFR < 60 ml/min/1,73m^2) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. De endelige resultater fra studiet indikerede en *hazard ratio* for det primære endepunkt på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensinterval: 0,987-1,218; 2-sidet p=0,0787). Desuden blev der observeret en øget forekomst af bivirkninger ved aliskiren sammenlignet med placebo (38,2 % *vs.*

30,3 %). Der var især en øget forekomst af nedsat nyrefunktion (14,5 % *vs.* 12,4 %), hyperkaliæmi (39,1 % *vs.* 29,0 %), hypotension-relaterede tilfælde (19,9 % *vs.* 16,3 %) og bekræftede apopleksi-endepunkter (3,4 % *vs.* 2,7 %). Forekomsten af apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Aliskiren 150 mg (øget til 300 mg, hvis tolereret) i tillæg til konventionel behandling blev evalueret i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, randomiseret studie hos 1.639 patienter med reduceret ejektionsfraktion, som var indlagt i forbindelse med akut hjertesvigt (NYHA-klasse III-IV), og som var hæmodynamisk stabile ved *baseline*. Det primære endepunkt var kardiovaskulær død eller genindlæggelse med hjertesvigt inden for 6 måneder. De sekundære endepunkter blev vurderet inden for 12 måneder.

Studiet viste ingen fordel ved aliskiren, når det blev lagt oveni standardbehandling af akut hjertesvigt, og en øget risiko for kardiovaskulære tilfælde hos patienter med diabetes mellitus. Resultater fra studiet indikerede en ikke-signifikant effekt af aliskiren med en *hazard ratio* på 0,92 (95 % konfidensinterval: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren *versus* placebo). Der blev rapporteret om forskellige behandlingseffekter af aliskiren på den samlede mortalitet inden for 12 måneder, afhængigt af diabetes-status. I undergruppen af patienter med diabetes mellitus var *hazard ratio* 1,64 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 1,15-2,33), hvorimod *hazard ratio* i undergruppen af patienter uden diabetes var 0,69 til fordel for aliskiren (95 % konfidensinterval: 0,50-0,94); p-værdi for interaktion=0,0003. Der blev observeret en øget forekomst af hyperkaliæmi (20,9 % *versus* 17,5 %), nedsat nyrefunktion/nyresvigt (16,6 % *versus* 12,1 %) og hypotension (17,1 % *versus* 12,6 %) i aliskiren-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen; hyppigheden var højere hos patienter med diabetes.

Aliskiren blev evalueret med hensyn til fordel vedrørende kardiovaskulær mortalitet og morbiditet i et dobbeltblindet, aktivt, kontrolleret, randomiseret studie hos 7.064 patienter med kronisk hjertesvigt og nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion, hvoraf 62 % tidligere havde haft hypertension. Det primære endepunkt var en sammensætning af kardiovaskulær død og første hospitalsindlæggelse med hjertesvigt.

I dette studie blev aliskiren, med en måldosis på 300 mg, sammenlignet med enalapril, med en måldosis på 20 mg, når det aktive stof blev tilføjet til en standardbehandling, som inkluderede en beta-blokker (og en mineralkortikoidreceptor-antagonist hos 37 % af patienterne) samt et diuretikum efter behov. Studiet undersøgte desuden kombinationen af aliskiren og enalapril. Den gennemsnitlige opfølgningsvarighed var 3,5 år. De endelige resultater af studiet viste ikke statistisk, at aliskiren ikke var ringere end enalapril på det primære endepunkt, men der var i det væsentlige ingen forskel i den observerede incidensrate mellem aliskiren og enalapril (Hazard Ratio på 0,99 med 95 % konfidensinterval: 0,90-1,10). Der var ingen signifikant fordel ved at tilføje aliskiren til enalapril (primært endepunkt: Hazard Ratio på 0,93 med 95 % konfidensinterval: 0,85-1,03; p = 0,1724, kombinationen *versus* enalapril). Behandlingseffekter var ens hos patienter med diabetes og patienter med nyreinsufficiens. Forekomsten af fastslået slagtilfælde var ikke signifikant anderledes i patientgruppen, der fik aliskiren sammenlignet med patientgruppen, der fik enalapril (4,4 % *versus* 4,0 %, HR 1,12; 95 % konfidensinterval: 0,848; 1,485), eller i patientgruppen, der fik kombinationen sammenlignet med patientgruppen, der fik enalapril (3,7 % *versus* 4,0 %; HR 0,93; 95 % konfidensinterval: 0,697; 1,251). Forekomsten af bivirkninger havde tendens til at være højere hos patienter med diabetes, patienter med GFR <60 ml/min/1,73 m² eller patienter i alderen ≥65 år. Der var dog ingen forskel mellem patienter behandlet med aliskiren og de, der blev behandlet med enalapril.

Forekomsten af visse bivirkninger var ens hos patienter, der fik aliskiren sammenlignet med patienter, der fik enalapril, mens der var en øget forekomst af bivirkninger hos patienter der fik kombinationen af aliskiren og enalapril: Hyperkaliæmi (21,4 %, 13,2 % og 15,9 % for henholdsvis kombinationen, aliskiren og enalapril); nedsat nyrefunktion/nyresvigt (23,2 %, 17,4 % og 18,7 %) og hypotensionsrelaterede hændelser (27,0 %, 22,3 % og 22,4 %).

Der var en statistisk signifikant øget forekomst af synkope hos patienter, der fik kombinationen af aliskiren og enalapril sammenlignet med patienter, der fik enalapril i den samlede population (4,2 % *versus* 2,8 %, RR 1,51; 95 % konfidensinterval: 1,11-2,05) og i undergrupperne NYHA I/II samlet set (4,8 % *versus* 3,0 %; RR 1,62; 95 % konfidensinterval: 1,14-2,29).

Incidensen af atrieflimren var henholdsvis 11,1 %, 13,3 % og 11,0 % hos patienterne der fik henholdsvis kombinationen, aliskiren og enalapril.

En statistisk signifikant højere forekomst af hjertesvigt og iskæmisk slagtilfælde blev også set hos patienter med NYHA I/II med hypertension, der fik aliskiren sammenlignet med de, der fik enalapril, og ligeledes blev en højere forekomst af kronisk hjertesvigt og ventrikulære ekstrasystoler set hos patienter med NYHA III/IV med hypertension. For kombinationen af aliskiren og enalapril var der statistisk signifikante forskelle i forekomsten af ustabil angina sammenlignet med enalapril alene.

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i resultater for effekt eller sikkerhed hos undergruppen af ældre patienter, der tidligere havde haft hypertension og kronisk hjertesvigt klasse I-II sammenlignet med den samlede studiepopulation.

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

Pædiatrisk population

I et 8-ugers randomiseret, dobbeltblindt multicenterstudie med aliskiren-monoterapi (3 dosisgrupper inddelt efter vægtkategori [≥20 kg til <50 kg; ≥50 kg til <80 kg; ≥80 kg til ≤150 kg]: lav 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; middel 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg] og høj dosis 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg] med et stort spring i dosisforholdet mellem den lave, middel og høje dosisgruppe [1:6:24]) hos 267 pædiatriske hypertensive patienter i alderen 6 til 17 år, hvoraf de fleste var overvægtige eller svært overvægtige, viste aliskiren en dosisafhængig blodtrykssænkning målt i konsultationen og ved automatisk ambulant blodtryksmåling i den indledende 4-ugers dosisvirkningsfase (fase 1). I studiets efterfølgende 4-ugers randomiserede seponeringsfase (fase 2) overlappede virkningen af aliskiren imidlertid i alle dosisgrupper med virkningen, som sås hos patienter, der blev skiftet til placebo (lav: p=0,8894; middel: p=0,9511; høj: p=0,0563). Middelforskellen mellem aliskiren og placebo i lav- og middeldosisgrupperne var <0,2 mmHg. Behandlingen med aliskiren var veltolereret i studiet.

Dette studie blev forlænget med et 52 ugers dobbeltblindt, randomiseret studie for at evaluere sikkerhed, tolerabilitet og effekt af aliskiren sammenlignet med enalapril hos 208 pædiatriske hypertensive patienter i alderen 6 til 17 år (ved *baseline* i det foregående studie). Startdosis i hver gruppe blev tildelt i tre grupper ud fra vægt: ≥20 til <50 kg, ≥50 til <80 kg og ≥80 til ≤150 kg. Startdosis for aliskiren var henholdvis 37,5/75/150 mg i grupperne med lav, middel og høj vægt. Startdosis af enalapril var henholdsvis 2,5/5/10 mg i grupperne med lav, middel og høj vægt. Det var muligt at foretage en valgfri optitrering af dosis for de respektive forsøgslægemidler til det næste højere vægt-baserede dosisniveau ved at fordoble dosis med hver af de to tilladte dosistitreringer; op til 600 mg (højeste undersøgte dosis hos voksne) for aliskiren og 40 mg for enalapril i ≥80 til ≤150 kg vægtgruppen, hvis det var medicinsk nødvendigt for at kontrollere det gennemsnitlige siddende systoliske blodtryk (dvs. msSBT skal være mindre end 90 %-percentilen for alder, køn og højde). Samlet set var gennemsnitsalderen af patienterne 11,8 år med 48,6% af patienter i aldersgruppen 6-11 år og 51,4% i aldersgruppen 12-17 år. Gennemsnitsvægten var 68,0 kg, hvor 57,7% af patienterne havde et BMI ≥ 95 %-percentilen for alder og køn. Ved afslutningen af forlængelsesstudiet var ændringerne i msSBT fra *baseline* sammenlignelige for aliskiren og enalapril (-7,63 mmHg mod -7,94 mmHg) i det fulde analysesæt. Signifikansen af *non-inferiority*-testen blev dog ikke opretholdt, når analysen blev udført på pr. protokol sættet, hvor ændringen i msSBT fra *baseline* (beregnet ved mindste kvadraters metode) var -7,84 mmHg for aliskiren og -9,04 mmHg for enalapril. På grund af muligheden for optitrering, hvis det var medicinsk nødvendigt for at kontrollere msSBT, er det

desuden ikke muligt at drage nogen konklusion om passende dosering af aliskiren til patienter i alderen 6 til 17 år.

Efter det første 52-ugers forlængelsesstudie blev egnede pædiatriske patienter (drenge og piger) i alderen fra 6 til 17 år med primær eller sekundær hypertension tilmeldt et 52 til 104 uger langt ikke-interventionelt forlængelsesobservationsstudie uden behandling, som havde til formål at evaluere langsigtet vækst og udvikling ved måling af højde og vægt med yderligere neurokognitive evalueringer og vurderinger af nyrefunktion som opfølgende tiltag, der kun foretages hos patienter med sekundær hypertension (19 patienter: 9 tidligere behandlet med aliskiren og 10 tidligere behandlet med enalapril).

Der var ingen statistisk signifikante forskelle i de gennemsnitlige ændringer i vægt, højde eller BMI mellem behandlingsgrupperne fra baseline til langsigtet opfølgningsbesøg 18 (uge 104) (primær analyse).

Efter 104 uger (ved langsigtet opfølgningsbesøg 19 [uge 156]) blev der hos patienter observeret reduktioner i mindste kvadraters gennemsnit i vægt og BMI i forhold til baseline hos begge behandlingsgrupper med en lidt større reduktion i aliskiren-behandlingsgruppen sammenlignet med hos enalapril- behandlingsgruppen.

Der var en større stigning i mindste kvadraters gennemsnit for højde efter 104 uger i forhold til baseline (ved langsigtet opfølgningsbesøg 19 [uge 156], patienter med sekundær hypertension) sammenlignet med stigningen observeret efter 52 uger (ved langsigtet opfølgningsbesøg 18 [uge 104], patienter med primær hypertension), hvilket forventes hos disse voksende pædiatriske patienter.

Resultater af de neurokognitive vurderinger viste forbedringer i de fleste testscorer, uden nogen meningsfuld forskel mellem behandlingsgrupperne.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med aliskiren i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer C_{max} med 85 % og AUC med 70 %. Ved *steady state* reducerer måltider med lavt fedtindhold C_{max} med 76 % og $AUC_{0\text{-}tau}$ med 67 % hos hypertensive patienter. Dog var effekten af aliskiren den samme, uanset om det blev taget med et let måltid eller fastende. *Steady state*-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Transportere

Prækliniske studier viste, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste effluksystem involveret i aliskirens intestinale absorption og udskillelse via galden.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Biotransformation

Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4.

Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet/non-linearitet

Eksponeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og C_{max}. Ved steady state kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Patientkarakteristika

Aliskiren er en effektiv en gang daglig antihypertensiv behandling til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

Nedsat nyrefunktion
Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og C_{max} for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af behandlingen hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadie (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste meget minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion
Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion.

Ældre patienter 65 år eller derover
AUC er 50 % højere hos ældre (> 65 år) end hos yngre individer. Køn, vægt og etnicitet har ingen klinisk relevant indflydelse på aliskirens farmakokinetik.

Pædiatrisk population
I et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år, som fik en daglig dosis aliskiren på 2 mg/kg eller 6 mg/kg, administreret som granulat (3,125 mg/tablet), svarede de farmakokinetiske parametre til dem, der er set hos voksne. Studiets resultater tyder ikke på, at alder, kropsvægt eller køn har nogen signifikant effekt på den systemiske eksponering af aliskiren (se pkt. 4.2).

I et 8-ugers randomiseret, dobbeltblindt studie med aliskiren-monoterapi hos 267 pædiatriske hypertensive patienter i alderen 6 til 17 år, hvoraf de fleste var overvægtige eller svært overvægtige, var dalkoncentrationen (fastende) på dag 28 sammenlignelig med den, som er observeret hos både voksne og børn ved tilsvarende aliskirendoser i andre studier (se pkt. 5.1).

Resultater fra et *in vitro* MDR1-studie med humant væv antydede et alders- og vævsafhængigt mønster for MDR1 (P-gp)-transportermodning. Der blev observeret en høj inter-individuel variation i niveauet af mRNA-ekspression (op til 600 gange). Hepatisk MDR1-mRNA-ekspression var statistisk signifikant lavere i prøver fra fostre, nyfødte og børn op til 23 måneder.

Alderen, hvor transportersystemet er modent, kan ikke fastslås. Der kan muligvis ske en overeksponering for aliskiren hos børn med umodent MDR1 (P-gp)-system (Se punktet ”Transportere” ovenfor og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Studier af sikkerhedsfarmakologi med aliskiren afslørede ingen negative virkninger på centralnervesystem, respiration eller kardiovaskulær funktion. Fund i toksicitetsstudier med gentagne doser hos dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation (gastrointestinalkanalen) eller de forventede farmakologiske virkninger af aliskiren.

Der blev ikke observeret karcinogent potentiale i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie hos transgene mus. Der er registreret et tilfælde af adenom i colon og et tilfælde af adenokarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant.

Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale (gastrointestinalkanalen) blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagent potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Studier hos unge dyr

I et toksicitetsstudie hos 8 dage gamle rotter var administration af aliskiren i doser på 100 mg/kg/dag og 300 mg/kg/dag (2,3 og 6,8 gange den maksimalt rekommenderede humane dosis) associeret med høj mortalitetet og svær morbiditet. I et andet toksicitetsstudie hos 14 dage gamle rotter var administration af aliskiren i doser på 300 mg/kg/dag (8,5 gange den maksimalt rekommenderede humane dosis) associeret med forsinket mortalitet. Den systemiske eksponering for aliskiren hos 8 dage gamle rotter var >400 gange højere end hos voksne rotter. Resultater af et mekanistisk studie viste, at ekspressionen af MDR1- (P-gp) genet hos juvenile rotter var signifikant lavere sammenlignet med voksne rotter. Den forøgede aliskiren-eksponering hos juvenile rotter synes hovedsageligt at kunne tilskrives manglende modning af P-gp i gastrointestinalkanalen. Der er derfor potentiale for aliskiren-overeksponering hos pædiatriske patienter med umodent MDR1-effluxsystem (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Crospovidon, type A
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Povidon, K-30
Silica, kolloid vandfri
Hypromellose substitutionstype 2910 (3 mPa-s)
Macrogol 4000
Talcum
Jernoxid, sort (E172)
Jernoxid, rød (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter
PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu-blister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.
Enkeltpakninger indeholdende 56x1 tabletter i perforeret enkeltdosisblister.
Multipakninger indeholdende 280 (20x14) tabletter.
Multipakninger indeholdende 98 (2x49x1) tabletter i perforeret enkeltdosisblister.

Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter
PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu-blister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.
Enkeltpakninger indeholdende 56x1 tabletter i perforeret enkeltdosisblister.
Multipakninger indeholdende 280 (20x14) tabletter.
Multipakninger indeholdende 98 (2x49x1) tabletter i perforerede enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street

Dublin 2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/07/405/031-040

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2007
Dato for seneste fornyelse: 22. maj 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Ydeligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse
Delpharm Milano S.R.L.,
Via Carnevale, 1,
Segrate (MI),
20054,
Italien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/405/021	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/405/022	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/405/023	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/405/024	50 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/405/025	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/405/026	56 x 1 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/405/027	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/405/028	98 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez 150 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER
BLISTER (KALENDERPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Noden Pharma DAC

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLÅ BOKS) MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter. Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.
49 x 1 filmovertrukne tabletter. Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/405/029	98 filmovertrukne tabletter (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez 150 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIV BLÅ BOKS) MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 98 (2 pakninger med 49 x 1) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/405/029	98 filmovertrukne tabletter (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez 150 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez 300 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER
BLISTER (KALENDERPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Noden Pharma DAC

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLÅ BOKS) MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter. Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.
49 x 1 filmovertrukne tabletter. Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/405/039	98 filmovertrukne tabletter (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez 300 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIV BLÅ BOKS) MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 98 (2 pakninger med 49 x 1) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/405/039	98 filmovertrukne tabletter (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez 300 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter
Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasilez
3. Sådan skal du tage Rasilez
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Denne medicin indeholder et aktivt stof, som kaldes aliskiren. Aliskiren tilhører en klasse af medicin, kaldet reninhæmmere. Reninhæmmere nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodkarrene slappe af, og det sænker blodtrykket.

Dette hjælper til at sænke forhøjet blodtryk hos voksne patienter. Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodkar. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasilez

Tag ikke Rasilez
- hvis du er allergisk over for aliskiren eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rasilez (angivet i punkt 6). Hvis du mener, at du er allergisk, skal du bede lægen om vejledning.
- hvis du har oplevet følgende former for angioødem (svært ved at trække vejret eller synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge):
  - angioødem når du har taget aliskiren.
  - arveligt angioødem.
  - angioødem uden kendt årsag.
- de sidste 6 måneder af graviditeten eller hvis du ammer, se afsnittet om ”Graviditet og amning”.
- hvis du tager ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande fx gigt eller hudeksem), itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner) eller quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen).

- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du bliver behandlet med nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle for højt blodtryk:
  - en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer, som fx enalapril, lisinopril, ramipril.

  eller
  - en angiotensin II-receptorblokker, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan.
- hvis patienten er under 2 år.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, før du tager Rasilez:
- hvis du tager et diuretikum (kaldes også vanddrivende tabletter, som øger den mængde urin, du producerer).
- hvis du tager nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle for højt blodtryk:
  - en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer, som fx enalapril, lisinopril, ramipril.

  eller
  - en angiotensin-II receptorblokker, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan.
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge nøje overveje, om denne medicin er egnet til dig, og kan vælge at følge dig nøje.
- hvis du allerede har haft svært ved at trække vejret eller at synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge (angioødem). Hvis det sker, skal du stoppe med at tage denne medicin og kontakte din læge.
- hvis du har nyrearteriestenose (forsnævring af blodtilførslen til en eller begge nyrer).
- hvis du har alvorlig hjertesvigt (en hjertesygdom, hvor dit hjerte ikke kan pumpe nok blod rundt i din krop).

Hvis du har kraftig og vedvarende diarré skal du stoppe med at tage Rasilez.

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (fx kalium) i dit blod med jævne mellemrum.

Se også information under punktet ”Tag ikke Rasilez”.

Børn og unge
Dette lægemiddel må ikke bruges til behandling af babyer fra fødslen og op til 2 år. Det bør ikke bruges til børn fra 2 år og op til 6 år og anbefales ikke til børn og unge fra 6 år og op til 18 år. Det er fordi lægemidlets sikkerhed og virkning hos denne population ikke kendes.

Ældre
Den normale anbefalede startdosis af aliskiren til ældre patienter i en alder på 65 år eller derover er 150 mg. Hos størstedelen af patienter på 65 år og derover giver en dosis på 300 mg af Rasilez ikke ekstra nedsat blodtryk sammenlignet med en dosis på 150 mg.

Brug af anden medicin sammen med Rasilez
Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det kan være nødvendigt for din læge at ændre din dosis og/eller tage andre forsigtighedsregler, hvis du tager et af følgende lægemidler:
- medicin, der kan øge mængden af kalium i dit blod. Dette gælder også kaliumbesparende diuretika og kaliumtilskud.
- Furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen diuretika. De kaldes også vanddrivende tabletter og bruges til at øge urinproduktionen.
- en angiotensin-II receptorblokker eller en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer (se punkterne ”Tag ikke Rasilez” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”.
- ketoconazol, medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner.
- verapamil, medicin, der bruges til at sænke forhøjet blodtryk, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle hjertekrampe (angina pectoris).

- visse typer af smertestillende medicin kaldet ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Brug af Rasilez sammen med mad og drikke
Du skal tage dette lægemiddel enten sammen med et let måltid mad eller uden mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du skal undgå at tage dette lægemiddel sammen med frugtjuice og/eller drikkevarer, der indeholder planteekstrakter (inkl. urteteer), da det kan reducere lægemidlets effekt.

Graviditet og amning
Graviditet
Du må ikke tage dette lægemiddel hvis du er gravid (se afsnittet "Tag ikke Rasilez"). Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks stoppe med at tage det og kontakte din læge. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage denne medicin, inden du bliver gravid og råde dig til at tage anden medicin i stedet. Denne medicin frarådes i den tidlige periode af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning
Fortæl det til din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med denne medicin frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Dette lægemiddel kan få dig til at føle dig svimmel, og det kan påvirke din koncentrationsevne. Du skal sørge for at finde ud af, hvordan du reagerer på dette lægemiddel, før du kører bil, betjener maskiner eller udfører andre aktiviteter, som kræver koncentration.

3. Sådan skal du tage Rasilez

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på problemet. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Den sædvanlige startdosis er en tablet på 150 mg én gang daglig. Den blodtrykssænkende virkning ses inden for to uger efter behandlingsstart.

Ældre mennesker

Den normale anbefalede startdosis af aliskiren til ældre patienter er 150 mg. Hos størstedelen af patienter på 65 år og derover giver en dosis på 300 mg af aliskiren ikke ekstra nedsat blodtryk sammenlignet med en dosis på 150 mg.

Lægen kan ordinere en højere dosis på en tablet på 300 mg én gang daglig, alt efter hvordan du reagerer på behandlingen. Din læge kan ordinere denne medicin sammen med anden medicin, der bruges til at behandle forhøjet blodtryk.

Indtagelse
Slug tabletten hel med vand. Du skal tage dette lægemiddel én gang daglig, altid med eller uden mad, og helst på samme tidspunkt hver dag. Du bør indføre en praktisk daglig rutine, så du tager lægemidlet

på samme måde hver dag i et regelmæssigt mønster i forhold til dine måltider. Du skal undgå at tage dette lægemiddel sammen med frugtjuice og/eller drikkevarer, der indeholder planteekstrakt (inkl. urteteer). I løbet af behandlingen kan lægen justere dosis afhængigt af dit blodtryk.

Hvis du har taget for meget Rasilez
Hvis du er kommet til at tage for mange tabletter af denne medicin, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Rasilez
Hvis du glemmer at tage en dosis af denne medicin, skal du tage det så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige (hyppighed ikke kendt):
Nogle få patienter har oplevet disse alvorlige bivirkninger. **Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever noget af følgende:**
- Alvorlige allergiske reaktioner med symptomer som fx udslæt, kløe, hævet ansigt, læber eller tunge, svært ved trække vejret, svimmelhed.

Bivirkninger:
Almindelige bivirkninger (*forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter*): Diarré, ledsmerter, højt indhold af kalium i blodet, svimmelhed.
Ikke almindelige bivirkninger (*forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter*): Hududslæt (dette kan også være symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller angioødem – se "Sjældne" bivirkninger herunder), nyreproblemer inklusive akut nyresvigt (svært nedsat urinproduktion), hævede hænder, ankler eller fødder (væskeansamlinger), alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber), lavt blodtryk, hjertebanken, hoste, kløe, kløende udslæt (nældefeber), forhøjet leverensymer.
Sjældne bivirkninger (*forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter*): Forhøjet indhold af kreatinin i blodet, nedsat indhold af hæmoglobin i blodet (anæmi), nedsat niveau af røde blodceller, rødmen af huden (erytem).
Ikke kendt (*kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data*): Følelse af at dreje rundt, lavt indhold af natrium i blodet, kortåndethed, kvalme, opkastning, tegn på leverproblemer (kvalme, tab af appetit, mørkfarvet urin eller gulfarvning af hud og øjne).

Fortæl det til din læge, hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Rasilez.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet efter EXP.
Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rasilez indeholder
- Aktivt stof: aliskiren (som hemifumarat).

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter
- Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter
- Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).
  Øvrige indholdsstoffer: crospovidon type A, hypromellose substitutionstype 2910 (3 mPa s), magnesiumstearat, macrogol 4000, mikrokrystallinsk cellulose, povidon K-30, kolloid vandfri silica, talcum, titandioxid (E171), sort jernoxid (E172), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser
Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter er lyse pink, udadbuede, runde tabletter, præget med ”IL” på den ene side og ”NVR” på den anden side.

Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter er lyse røde, udadbuede, ovale tabletter, præget med ”IU” på den ene side og ”NVR” på den anden side.

Rasilez 150 mg filmovertrukne tabletter er tilgængelig i følgende pakninger:
- Enkeltpakning, der indeholder 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter
- Enkeltpakninger, der indeholder 56x1 tabletter i perforeret enkeltdosisblister
- Multipakninger, der indeholder 280 (20x14) tabletter
- Multipakninger, der indeholder 98 (2x49x1) tabletter i perforeret enkeltdosisblister

Rasilez 300 mg filmovertrukne tabletter er tilgængelig i følgende pakninger:
- Enkeltpakning, der indeholder 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter
- Enkeltpakninger, der indeholder 56x1 tabletter i perforeret enkeltdosisblister
- Multipakninger, der indeholder 280 (20x14) tabletter
- Multipakninger, der indeholder 98 (2x49x1) tabletter i perforeret enkeltdosisblister

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irland

Fremstiller
Delpharm Milano S.R.L.,
Via Carnevale, 1,

Segrate (MI),
20054,
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret 02/2023

Andre informationskilder
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu