

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaalean vaaleanpunainen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IL” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaalean punainen, kaksoiskupera, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IU” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten essentiaalisen hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun Rasilez-annos on 150 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävään hoitotasapainoon, annos voidaan suurentaa 300 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava teho on selvästi havaittavissa kahden viikon kuluessa (85–90 prosentilla) hoidon aloittamisesta annoksella 150 mg kerran vuorokaudessa.

Rasilezia voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä muiden verenpainelääkkeiden kanssa poikkeuksena yhteiskäyttö angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR:n salpaajien) kanssa potilailla, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks.

kohdat 4.4 ja 5.2). Aliskireenia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät, yli 65-vuotiaat potilaat

Suosittelun aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Aliskireenin käyttö on vasta-aiheista alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon.

Aliskireenia ei pidä käyttää 2-5 vuoden ikäisten lasten hoitoon ylialtistuksesta johtuvien turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3).

Aliskireenin turvallisuutta ja tehoa 6–17-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Rasilez tulee ottaa kerran vuorokaudessa, aina ruoan kanssa tai aina ilman ruokaa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Potilaiden on laadittava heille sopiva päivittäinen lääkkeenottoaikataulu ja ylläpidettävä tasaista aikaväliä lääkkeenoton ja ruokailun välillä. Hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) yhtäaikaista nauttimista tulee välttää (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Periytyvä tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).
- Aliskireenin käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjän tai ATR:n salpaajan kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, on Rasilez-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Aliskireenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association [NYHA] luokitus III-IV) (ks. kohta 5.1).

Aliskireenia tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät furosemidia tai torasemidia (ks. kohta 4.5).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Hypotensiota, synkopeetä, aivohalvauksia, hyperkaleemiaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) on raportoitu näille alttiilla yksilöillä, erityisesti jos tähän järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä aliskireeniä ja ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa samanaikaisesti ei sen vuoksi myöskään suositella. Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

Oireisen hypotension riski

Aliskireenihoidon aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä oireista hypotensiota seuraavissa tapauksissa:

- Potilailla, joilla on ilmeinen nestevajae tai potilailla, joilla on natriumvajae (esim. potilaat, jotka käyttävät diureetteja suurella annoksella) tai
- Aliskireenin samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien aineiden kanssa.

Neste- tai natriumvajae on hoidettava ennen Rasilez-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Aliskireenia ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa verenpainetauti sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniiniarvot naisilla $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ ja miehillä $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ ja/tai GFR arvioidaan alle $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jotka ovat aiemmin saaneet dialyysihoitoa, sairastavat nefrootista oireyhtymää tai renovaskulaarista verenpainetautiä. Sitä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Aliskireenia, kuten muitakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairaudesta tai diabetes mellituksen yhteydessä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireeniä saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Munuaisvaltimon ahtauma

Aliskireenin käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR:n salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetussa havainnoivassa tutkimuksessa aliskireenin antamiseen samanaikaisesti ACE:n estäjien ja ATR:n salpaajien kanssa liittyi kohonnut angioödeeman riski. Tämän vaikutuksen mekanismia ei ole osoitettu. RAA-järjestelmän kaksoisesta samanaikaisesti aliskireenia ja ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa käyttämällä ei yleensä suositella (katso kappale ”Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta” yllä sekä kohdat 4.5 ja 4.8).

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyysoireille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrittäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödeemaa ilmenee, hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seurantaa tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisiin reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, ääninelimen ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Pediatriset potilaat

Aliskireeni on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja tästä syystä aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla P-gp lääkekuljettajajärjestelmä on kehittymätön. Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää (ks. kohdat 5.2 ja 5.3). Tästä syystä aliskireenin käyttö on vasta-aiheista alle 2-vuotiaille lapsille, eikä sitä tule käyttää 2-5 vuoden ikäisten lasten hoidossa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

Voimakkaat P-gp estäjät

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, joiden käyttöä ei suositella

Hedelmämehu ja kasviuutteita sisältävät juomat

Hedelmämehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja huippupitoisuuden pienenemiseen. Greippimehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Appelsiini- tai omenamehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä edellä mainitussa järjestyksessä 62 % tai 63 % annoksella 150 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että hedelmämehun ainesosat estävät ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, hedelmämehua ei tule nauttia samanaikaisesti aliskireenin kanssa. Kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) vaikutusta aliskireenin imeytymiseen ei ole tutkittu. Orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä mahdollisesti estäviä yhdisteitä esiintyy kuitenkin laajalti hedelmissä, vihanneksissa ja muissa kasviuotteissa. Tästä syystä kasviuutteita sisältäviä juomia, mukaan lukien yrttiteet, ei tule käyttää yhtäaikaisesti aliskireenin kanssa (ks. kohta 4.2).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoisesto aliskireenillä, ATR:n salpaajilla tai ACE:n estäjillä

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR:n salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, aivohalvausten, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Varovaisuutta vaativat yhdistelmät

P-gp:hen liittyvät yhteisvaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä (ks. kohta 5.2). Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, vähensi tutkimuksissa aliskireenin hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenillä, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudos/plasma -pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudos- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp-kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeutiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen kautta erittymistä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amidaroni) kanssa.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen antaminen yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)

NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Furosemidi ja torasemidi

Yhtäaikaisesti suun kautta otettuna aliskireeni ja furosemidi eivät vaikuttaneet aliskireenin farmakokinetiikkaan, mutta altistuminen furosemidille väheni 20-30 % (aliskireenin vaikutusta i.m. tai i.v. annosteltuun furosemidiin ei ole tutkittu). Toistuva-annoksisen furosemidin (60 mg/vrk) ja aliskireenin (300 mg/vrk) yhtäaikaisen käytön seurauksena natriumin erittyminen virtsaan väheni 31 % ja virtsan tilavuus pieneni 24 % neljän ensimmäisen tunnin aikana pelkkään furosemidin käyttöön verrattuna. Furosemidilla ja aliskireenilla (300 mg) yhtäaikaisesti hoidettujen potilaiden keskipaino (84,6 kg) oli suurempi kuin ainoastaan furosemidia saaneiden potilaiden paino (83,4 kg). Aliskireenin 150 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä furosemidin farmakokinetiikassa ja tehossa havaittiin vähäisempiä muutoksia.

Saatavilla oleva kliininen tieto ei osoittanut torasemidia käytettävän suuremmalla annoksella yhteiskäytössä aliskireenin kanssa. Torasemidin tiedetään erittyvän munuaisten kautta orgaanisia anioneja kuljettavien proteiinien (OAT) välityksellä. Aliskireeni erittyy hyvin vähän munuaisten kautta ja vain 0,6 % aliskireeniannoksesta päätyy virtsaan oraalisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2). Aliskireenin on kuitenkin todettu olevan orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1A2 (OATP1A2) substraatti (katso yhteisvaikutus orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjien kanssa), joten on mahdollista, että aliskireeni vähentää torasemidin plasmapitoisuutta estämällä sen imeytymistä.

Aliskireenia ja suun kautta otettavaa furosemidia tai torasemidia käyttävillä potilailla furosemidi-, torasemidi- tai aliskireenihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan furosemidi- ja torasemidihoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää solunulkoisen nestetilavuuden muutokset ja mahdollinen liiallinen tilavuuskuormitus (ks. kohta 4.4).

Varfariini

Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Ruoka-aineinteraktiot

Vaikka aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä olennaisesti, on aliskireenin tehon osoitettu olevan sama kevyen aterian yhteydessä otettaessa tai ilman ateriaa otettaessa (ks. kohta 4.2). Käytettävissä oleva kliininen tieto ei viittaa erityyppisten ruokien ja/tai juomien voimistavan tätä vaikutusta, mutta mahdollista aliskireenin hyötyosuutta laskevaa vaikutusta ei voida sulkea pois, koska sitä ei ole tutkittu.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (\downarrow 28 %) , amlodipiinin (\uparrow 29 %) tai simetidiinin (\uparrow 19 %) kanssa johti Rasilezin huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna Rasilezin vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurensivat 50 %. Rasilezin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen Rasilezin tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Rasilez voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.

CYP450 -yhteisvaikutukset

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).

P-gp:n substraatit tai heikot estäjät

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen Rasilezin hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusioijat (mäkikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää Rasilezin hyötyosuutta.

Orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Hedelmämehu ja kasviuutteita sisältävät juomat).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan RAA-järjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan RAA-järjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään aliskireenia ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Rasilez on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkeaineita määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille tämän lääkeaineen mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, hoito tulee lopettaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aliskireeni/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Aliskireenia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevaa kliinistä tutkimustietoa ei ole olemassa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Aliskireenilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä toisinaan aliskireenihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat anafylaktiset reaktiot ja angioödeema, joita on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen frekvenssillä ”harvinainen” (esiintyvät harvemmin kuin kerran 1 000 potilasta kohden). Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Aliskireenin turvallisuutta on arvioitu yli 7 800 potilaalla, joista yli 2 300 sai hoitoa yli kuuden kuukauden ajan ja yli 1 200 yli vuoden ajan. Haittavaikutukset on lueteltu yleisyyden mukaan, yleisin vaikutus ensin, seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1

Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet
Hermosto	
Yleinen:	heittehuimaus
Kuulo ja tasapainoelin	
Tuntematon:	kiertohuimaus
Sydän	
Melko harvinainen:	palpitaatiot, perifeerinen ödeema
Verisuonisto	
Melko harvinainen:	hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	yskä
Tuntematon:	hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	ripuli
Tuntematon:	pahoinvointi, oksentelu
Maksa ja sappi	
Tuntematon:	maksan toimintahäiriö*, keltaisuus, hepatiitti, maksan vajaatoiminta**
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen:	vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot, ihottuma, kutina, nokkosihottuma
Harvinainen:	angioödeema, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	nivelkipu
Munaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö
Tutkimukset	
Yleinen:	hyperkalemia
Melko harvinainen:	maksaentsyymipitoisuuksien nousu
Harvinainen:	hemoglobiinipitoisuuden lasku, hematokriitin lasku, veren kreatiniinipitoisuuden nousu
Tuntematon:	hyponatremia

*Yksittäisiä tapauksia maksan toimintahäiriöistä, joissa kliinisiä oireita ja laboratoriolöydöksiä merkittävästä maksan vajaatoiminnasta.

**Mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoimintatapaus, joka raportoitiin markkinoille tulon jälkeen ja jossa syysuhdetta aliskireeniin ei voida sulkea pois.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaukset

Yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoitoaikana ja ilmaantuvuus oli verrattavissa plaseboon ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeemataapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR:n salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemataapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR:n salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Munuaistoiminnan heikkeneminen

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Laboratoriokokeet

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aliskireenihoitoon liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriokokeiden tulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetauti sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Rasilez ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosiin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti

Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR:n salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus

Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikaan käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Aliskireenin turvallisuutta on arvioitu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 267 6–17-vuotiaasta hypertensiota sairastavaa potilasta, joista useimmat olivat ylipainoisia/liikalihavia, ja sen jälkeen jatkotutkimuksessa jossa 208 potilasta

hoidettiin 52 viikon ajan. Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste lapsilla olivat yleensä samanlaisia kuin on todettu hypertensiota sairastavilla aikuisilla. Korkeintaan vuoden jatkuneella aliskireenihoidolla ei havaittu yleistasolla kliinisesti merkitsevää haitallista vaikutusta pediatriisiin 6-17-vuotiaisiin potilaisiin kun arvioitiin neurokognitiivisia ja kehityksellisiä tekijöitä (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Hoito

Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritetussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoito ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet; reniinestäjät, ATC-koodi: C09XA02

Vaikutusmekanismi

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aliskireeni estää RAA-järjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniinientsyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetautiin sairastavilla noin 50–80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aliskireenin antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg

sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85–90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Aliskireenia on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Aliskireenilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna Rasilezin 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoidolla on tehty aliskireenin ja diureetti hydroklooritiatsidin, kalsiumkanavasalpaaja amlodipiinin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen. Potilaat, jotka eivät saaneet riittävää vastetta kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin 5 mg:n annoksille, aliskireenin 150 mg:n annoksen lisääminen hoitoon aiheutti samankaltaisen verenpainetta alentavan vaikutuksen kuin amlodipiiniannoksen suurentaminen 10 mg:aan, mutta turvotuksen esiintyvyys oli vähäisempää (yhdistelmällä 150 mg aliskireenia/5 mg amlodipiinia 2,1 % verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannosten 11,2 %:iin).

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyden oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla. Enimmillään 12 kk pituisten kliinisten tutkimusten teho- ja turvallisuustietojen poolatussa analyysissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja verenpaineen alenemisessä verrattaessa 300 mg aliskireeniannoksia ja 150 mg aliskireeniannoksia iäkkäillä potilailla (≥ 65 v).

Ylipainoisille verenpainetautipotilaille, jotka eivät saaneet riittävää vastetta 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksille, aliskireeni 300 mg -lisälääkitys sai aikaan verenpaineen alenemisen entisestään, joka oli verrattavissa 300 mg:n irbesartaani- tai 10 mg:n amlodipiinilisälääkitykseen.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautia sairastavilla pelkkää aliskireenihoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %)

yhdistelmähoidossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmioistä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyyppin 2 diabetestä ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai GFR < 60 ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaisskomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötynet aliskireenihoidosta. Lopulliset tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,097 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95,4 % luottamusväli: 0,987, 1,218, 2-suuntainen p=0,0787). Lisäksi haittatapahtumien määrän havaittiin olleen suurempi aliskireeniä saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (38,2 % vs 30,3 %). Erityisesti munuaistoiminnan häiriöiden (14,5 % vs 12,4 %), hyperkalemian (39,1 % vs 29,0 %), hypotensioon liittyvien tapahtumien (19,9 % vs 16,3 %) ja todettujen aivohalvaus-päätetapahtumien (3,4 % vs 2,7 %) ilmaantuvuus oli lisääntynyt. Aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Konventionaaliseen hoitoon liitettyä 150 mg:n aliskireeni-annosta (annos nostettiin 300 mg:aan siedettävyyden mukaan) arvioitiin kaksoissokkoutetussa, plasebo-konrolloidussa, satunnaistetussa tutkimuksessa 1639:llä potilaalla. Potilailla oli pienentynyt ejektiofraktio ja heidät oli otettu sairaalahoitoon akuutin sydämen vajaatoiminnan (NYHA luokitus III-IV) vuoksi. Potilaat olivat hemodynaamisesti vakaita lähtötilanteessa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaariperäinen kuolema tai sairaalahoitoon uudelleen ottaminen sydämen vajaatoiminnan vuoksi kuuden kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Toissijaiset päätetapahtumat arvioitiin 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta.

Tutkimus ei osoittanut aliskireenin liittämällä konventionaaliseen hoitoon olevan hyötyä akuutissa sydämen vajaatoiminnassa, mutta osoitti lisäävän kardiovaskulaaritapahtumien riskiä diabetespotilasryhmässä. Tutkimuksen tulokset viittasivat ei tilastollisesti merkitsevään aliskireeni-vaikutukseen riskisuhteen ollessa 0,92 (95 % luottamusväli: 0,76-1,12; p=0,41, aliskireeni vs. plasebo). Aliskireenihoidolla raportoitiin erilaisia vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta riippuen diabetes mellituksen tautitilasta. Diabetespotilaiden alaryhmässä riskisuhde oli 1,64 plasebon eduksi (95 % luottamusväli: 1,15-2,33), kun ei diabetesta sairastavien potilaiden alaryhmässä riskisuhde oli 0,69 aliskireenin eduksi (95 % luottamusväli: 0,50-0,94); interaktion p-arvo =0,0003. Hyperkalemian (20,9 % versus 17,5 %), munuaistoiminnan heikkenemisen/häiriön (16,6 % versus 12,1 %) ja hypotension (17,1 % versus 12,6 %) esiintyvyyss havaittiin aliskireeniryhmässä lisääntyneen plaseboon verrattuna ja oli suurempaa diabetespotilailla.

Aliskireenin hyötyjä sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen arvioitiin kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 7 064 kroonista sydämen vajaatoimintaa ja vasemman

kammion alentunutta ejektiofraktiota sairastavaa potilasta, joista 62 %:lla oli hypertensio. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli kardiovaskulaariperäinen kuolema ja sairaalahoitoon joutuminen sydämen vajaatoiminnan vuoksi.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta 20 mg enalapriiliannokseen. Standardihoito sisälsi beetasalpaajan (ja mineralokortikoidireseptoriantagonistin 37 % potilaista) ja tarvittaessa diureetin. Tutkimuksessa arvioitiin myös aliskireenin ja enalapriilin yhdistelmähoitoa. Seuranta-ajan keskiarvo oli 3,5 vuotta. Tutkimuksen lopulliset tulokset eivät tilastollisesti osoittaneet aliskireenin olleen samanarvoinen kuin enalapriili ensisijaisessa päätetapahtumassa, kuitenkin havaituissa ilmaantuvuudessa aliskireenin ja enalapriilin välillä ei ollut oleellista eroa (riskisuhde (hazard ratio) 0,99; 95 % luottamusväli: 0,90-1,10). Aliskireenin lisäämisestä enalapriiliin ei ollut merkittävää hyötyä (ensisijainen päätetapahtuma: riskisuhde (hazard ratio) 0,93; 95 % luottamusväli: 0,85-1,03; $p=0,1724$, yhdistelmä versus enalapriili). Hoitovaikutukset olivat samanlaiset diabetespotilailla ja munuaisten vajaatoimintapotilailla. Todettujen aivohalvausten ilmaantuvuus ei merkittävästi eronnut aliskireeni- ja enalapriiliryhmien välillä (4,4 % versus 4,0 %; riskisuhde 1,12; 95 % luottamusväli 0,848, 1,485) tai yhdistelmä- ja enalapriiliryhmien välillä (3,7 % versus 4,0 %; riskisuhde 0,93; 95 % luottamusväli 0,697, 1,251). Haittavaikutusten ilmaantuvuus vaikutti olevan yleisempää potilailla, joilla oli diabetes, GFR < 60 ml/min/1,73 m² tai ikä ≥ 65 vuotta, kuitenkin näissä potilasryhmissä ei ollut eroa haittavaikutusten määrässä hoidettaessa potilaita aliskireenilla tai enalapriililla.

Eräiden haittavaikutusten ilmaantuvuus oli samankaltaista aliskireeni- ja enalapriiliryhmissä, kun taas tiettyjen haittavaikutusten ilmaantuvuus oli yleisempää aliskireeni-/enalapriiliyhdistelmähoitoryhmässä: hyperkalemia (21,4 %, 13,2 % ja 15,9 % yhdistelmä-, aliskireeni- ja enalapriiliryhmät, vastaavasti); munuaistoiminnan heikkeneminen/häiriöt (23,2 %, 17,4 % ja 18,7 %) ja hypotensioon liittyvät tapahtumat (27,0 %, 22,3 % ja 22,4 %).

Synkopeen ilmaantuvuudessa oli tilastollisesti merkittävä nousu aliskireeni-/enalapriiliyhdistelmähoitoryhmässä verrattuna enalapriiliryhmään kokonaispotilasjoukossa (4,2 % versus 2,8 %; RR 1,51; 95 % luottamusväli 1,11-2,05) ja alaryhmissä NYHA I/II kaiken kaikkiaan (4,8 % versus 3,0 %; RR 1,62; 95 % luottamusväli 1,14-2,29).

Eteisvärinän ilmaantuvuus oli 11,1 %, 13,3 % ja 11,0 % yhdistelmä-, aliskireeni- ja enalapriiliryhmässä, vastaavasti.

Tilastollisesti merkitsevästi korkeampi ilmaantuvuus sydämen vajaatoiminnan ja iskeemisen halvauksen esiintyvyydessä havaittiin myös aliskireeniryhmässä verrattuna enalapriiliryhmään hypertensiivisillä NYHA I/II -potilailla, ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan ja kammoliolälyöntien esiintyvyydessä hypertensiivisillä NYHA III/IV -potilailla. Aliskireeni-/enalapriiliyhdistelmähoitoryhmässä oli tilastollisesti merkitsevästi eroja epästabiliin rasisurintakivun määrissä verrattuna enalapriiliryhmään.

Kliinisesti merkitsevää eroa teho- tai turvallisuustuloksissa ei havaittu sellaisilla iäkkäillä potilailla, joilla oli ollut hypertensiota ja kroonista luokan I-II sydämen vajaatoimintaa verrattuna koko tutkimuspotilasjoukkoon.

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebo- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-aikaan.

Pediatriset potilaat

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, kahdeksan viikkoa kestäneeseen aliskireenimonoterapian monikeskustutkimukseen (kolme annosryhmää painoluokan mukaisesti [≥20 kg – <50 kg; ≥50 kg –

<80 kg; ≥80 kg – ≤150 kg]: pieni 6,25/12,5/25 mg [0,13–0,31 mg/kg], keskiuuri 37,5/75/150 mg [0,75–1,88 mg/kg] ja suuri annos 150/300/600 mg [3,0–7,5 mg/kg] ja suuri annossuhde pientä, keskiuurta ja suurta annosta saaneiden ryhmien välillä [1:6:24]) osallistui 267 pediatrista 6–17-vuotiasta hypertensiota sairastavaa potilasta, joista useimmat olivat ylipainoisia/liikalihavia. Aliskireeni pienensi vastaanotolla todettua ja ambulatorista verenpainetta annosriippuvaisella tavalla tutkimuksen neljä ensimmäistä viikkoa kestäneen annoksen määritysvaiheen aikana (vaihe 1). Tutkimuksen seuraavassa neljän viikon pituisessa satunnaistetussa lääkityksen lopettamisvaiheessa (vaihe 2) aliskireenin vaikutus oli kuitenkin yhteneväinen lumelääkkeeseen vaihtaneilla potilailla havaittujen vaikutusten kanssa kaikissa annosryhmissä (pieni, $p = 0,8894$; keskiuuri, $p = 0,9511$; suuri, $p = 0,0563$). Keskimääräinen ero aliskireenin pientä ja keskiuurta annosta ja vastaavasti lumelääkettä saaneissa annosryhmissä oli $< 0,2$ mmHg. Tässä tutkimuksessa aliskireenihoito siedettiin hyvin.

Tutkimusta jatkettiin 52 viikon pituisella kaksoissokkoutetulla, satunnaistetulla tutkimuksella, jossa verrattiin aliskireenin turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa enalapriiliin 208 pediatrisella hypertensiopotilaalla, iältään 6–17 v (edellisen tutkimuksen lähtötilanteessa). Aloitusannos määritettiin kummassakin ryhmässä painon perusteella, ja painoluokkia oli kolme: $\geq 20 - < 50$ kg, $\geq 50 - < 80$ kg ja $\geq 80 - \leq 150$ kg. Aliskireenin aloitusannos oli pienimmässä painoluokassa 37,5 mg, keskimmaisessa luokassa 75 mg ja suurimmassa luokassa 150 mg. Enalapriilin aloitusannos oli pienimmässä painoluokassa 2,5 mg, keskimmaisessa luokassa 5 mg ja suurimmassa luokassa 10 mg. Kunkin tutkimuslääkeannoksen titraaminen yhtä suuremmalle painon perusteella määritellylle annostasolle oli mahdollista kaksinkertaistamalla annos kummallakin sallitulla annostitrauskerralla, aliskireeniannos 600 mg asti (suurin aikuisilla tutkittu annos) ja enalapriiliannos 40 mg asti $\geq 80 - \leq 150$ kg painoluokassa. Annostitraus tehtiin, jos se oli lääketieteellisesti tarpeellista verenpaineen hallitsemiseksi (systolinen verenpaine keskiarvo istuen tuli olla alle 90. persentiilissä iän, sukupuolen ja pituuden mukaan). Kaikkien potilaiden ikäkeskiarvo oli 11,8 vuotta; 48,6 % potilaista kuului 6–11 v ikäryhmään ja 51,4 % kuului 12–17 v ikäryhmään. Painon keskiarvo oli 68,0 kg, ja 57,7 %:lla potilaista painoindeksi oli vähintään 95. persentiilissä iän ja sukupuolen mukaan. Tämän jatkotutkimuksen lopussa muutokset lähtötilanteesta olivat aliskireenilla ja enalapriililla samaa luokkaa (systolinen verenpaine keskiarvo istuen muuttui -7,63 mmHg vs. -7,94 mmHg) koko analyysipopulaatiossa. Vertailukelpoisuustestin (non-inferiority) tulos ei kuitenkaan ollut enää merkitsevä, kun analyysi tehtiin tutkimussuunnitelman mukaisella populaatiolla. Kun tässä populaatiossa tarkasteltavana oli systolinen verenpaine keskiarvo istuen, pienimmän neliösumman keskimuutos oli aliskireeniryhmässä -7,84 mmHg ja enalapriiliryhmässä -9,04 mmHg. Lisäksi aliskireenin asianmukaisesta annostuksesta 6–17-vuotiailla potilailla ei voida tehdä päätelmiä, koska annoksen suurentaminen sallittiin, jos se oli lääketieteellisesti tarpeellista istuen mitatun systolisen verenpaine keskiarvon hallitsemiseksi.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset aliskireenin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hypertension hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötöosuus on noin 2–3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta 76 % ja AUC_{0-tau}-arvoa 67 % hypertensiopotilailla. Aliskireenin teho oli kuitenkin samanlainen otettaessa kevyen aterian kanssa tai paastotilassa. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5–7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Kuljettajaproteiinit

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen järjestelmä, joka vaikuttaa aliskireenin imeytymiseen ruuansulatuskanavasta ja erittymisestä sappeen.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47–51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio

Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Tästä metaboliasta vastaava entsyymi on CYP3A4.

Eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34–41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana aineena ulosteiden mukana (78 %). Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen noin 0,6 % annoksesta voidaan havaita virtsasta. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen nostoon nähden suhteessa enemmän. Yksittäisen annoksen jälkeen annosvälillä 75–600 mg annoksen kaksinkertaistaminen aiheuttaa AUC-arvon ~2,3- ja huippupitoisuuden 2,6-kertaisen kasvun. Vakaassa tilassa ei-lineaarisuus voi korostua enemmän. Lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Yksi mahdollinen mekanismi on transportterien saturaatio imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisessa puhdistumareitissä.

Ominaisuudet potilaissa

Aliskireeni on tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksistä ja etnisestä taustasta.

Munuaisten vajaatoiminta

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Aliskireenia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Iäkkäät, yli 65-vuotiaat potilaat

AUC-arvo on 50 % suurempi vanhemmilla (> 65 vuotta) kuin nuorilla potilailla. Sukupuolella, painolla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aliskireenin farmakokineetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoidon farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:lle hypertensiota sairastavalle 6-17-vuotiaalle potilaalle annettiin päivittäin 2 mg/kg tai 6 mg/kg aliskireenia rakeina (3,125 mg/tabletti). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Tämän tutkimuksen tulokset eivät viitanneet siihen, että iällä, painolla tai sukupuolella olisi merkittävää vaikutusta aliskireenin systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 4.2).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa hoidettiin aliskireenimonoterapialla 267 pediatrista 6–17-vuotiasta hypertensiopotilasta, joista useimmat olivat ylipainoisia/liikalihavia. Päivänä 28 paastotilassa mitatut alimmat aliskireenipitoisuudet olivat yhteneväisiä muissa tutkimuksissa sekä aikuisilla että lapsilla mitattuihin pitoisuuksiin kun käytettiin samansuuruisia aliskireeniannoksia (ks. kohta 5.1).

Ihmisen kudoksella tehdyn MDR1 *in vitro*- tutkimuksen tulokset viittaavat ikä- ja kudosriippuvaiseen MDR1 (P-gp) kuljetusproteiinien kehittymiseen. Yksilöiden välillä havaittu vaihtelu mRNA:n ilmentymisessä oli suurta (jopa 600-kertainen). Maksan MDR1 mRNA:n ilmentyminen oli tilastollisesti merkitsevästi matalampaa sikiöiden, vastasyntyneiden ja imeväisten (ikä korkeintaan 23 kuukautta) kudostenäytteissä.

Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää. Aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla MDR1 (P-gp) järjestelmä on kehittymätön (ks. ”Kuljettajaproteiinit” yllä ja kohdat 4.2, 4.4 ja 5.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireenin farmakologisissa turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ilmennyt keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Toistuvaisannosten toksisuutta koskevien eläintutkimusten löydökset vastasivat aliskireenin tiedossa olevaa paikallista ärsytyspotentiaalia ja odotettuja farmakologisia vaikutuksia.

Aliskireenin ei todettu olevan karsinogeeninen 2 vuoden tutkimuksessa rotalla eikä 6 kk tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Vaikka aliskireenilla on tunnettu paikallista (maha-suolikanavan) ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9–11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli

rotilla 1–4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Nuorilla eläimillä tehdyt eläintutkimukset

Nuorilla, 8 päivän ikäisillä rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa 100 mg/kg/vrk ja ja 300 mg/kg/vrk aliskireeniannoksiin (2,3- ja 6,8-kertaiset annokset suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen nähden) liittyi suurta kuolleisuutta ja vaikeaa sairastavuutta. Toisessa, nuorilla 14 päivän ikäisillä rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa 300 mg/kg/vrk aliskireeniannokseen (8,5-kertainen annos suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen nähden) liittyi viivästynyttä kuolleisuutta. Systeeminen aliskireenialtistus 8 vrk ikäisillä rotilla oli > 400 kertaa suurempi kuin aikuisilla rotilla. Mekanistisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että MDR1 (P-gp)-geenin ilmentyminen oli merkittävästi vähäisempää nuorilla rotilla verrattuna aikuisiin rottiiin. Aliskireenialtistuksen suureneminen nuorilla rotilla vaikuttaa johtuvan lähinnä P-gp:n kehittymättömyydestä maha-suolikanavassa. Liiallinen aliskireenialtistus on siis mahdollista pediatriisilla potilailla, joiden MDR1-kuljetusjärjestelmä on kehittymätön (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Krospovidoni, tyyppi A
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni, K-30
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Hypromelloosi substituoitu 2910 (3 mPa s)
Makrogoli 4000
Talkki
Musta rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PA/Alu/PVC - Al-läpipainopakkaukset:

Yksikköpakkaukset, jotka sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56 tai 90 tablettia.

Monipakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia.

PVC/polyklorotrifluoroetyleni (PCTFE) - Al-läpipainopakkaukset:
Yksikköpakkaukset, jotka sisältävät 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.
Yksikköpakkaukset, jotka sisältävät 56x1 tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.
Monipakkaukset, jotka sisältävät 280 (20x14) tablettia.
Monipakkaukset, jotka sisältävät 98 (2x49x1) tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PA/Alu/PVC - Al-läpipainopakkaukset:
Yksikköpakkaukset, jotka sisältävät 7, 14, 28, 30, 50 tai 56 tablettia.
Monipakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia.

PVC/polyklorotrifluoroetyleni (PCTFE) - Al-läpipainopakkaukset:
Yksikköpakkaukset, jotka sisältävät 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.
Yksikköpakkaukset, jotka sisältävät 56x1 tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.
Monipakkaukset, jotka sisältävät 280 (20x14) tablettia.
Monipakkaukset, jotka sisältävät 98 (2x49x1) tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/07/405/001-010
EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/07/405/011-020
EU/1/07/405/031-040

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. elokuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Italia

Lääkevalmisteeseen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAHVIKOTELO PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/405/001	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/405/002	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/405/003	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/405/004	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/405/005	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/405/006	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/405/008	90 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilez 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAHVIKOTELO PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilez 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS
LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Noden Pharma DAC

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.
28 kalvopäällysteistä tablettia Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.
49 kalvopäällysteistä tablettia Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/405/007	84 kalvopäällysteistä tablettia (3x28)
EU/1/07/405/009	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)
EU/1/07/405/010	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 84 (3 kpl 28 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/405/007	84 kalvopäällysteistä tablettia (3x28)
EU/1/07/405/009	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)
EU/1/07/405/010	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Rasilez 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.
49 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/405/029	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 x 1 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/405/029 98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49x1)
EU/1/07/405/030 280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAHVIKOTELO PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/405/011	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/405/012	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/405/013	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/405/014	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/405/015	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/405/016	56 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilez 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAHVIKOTELO PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilez 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS
LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Noden Pharma DAC

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.
28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.
30 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.
49 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/405/017	84 kalvopäällysteistä tablettia (3x28)
EU/1/07/405/018	90 kalvopäällysteistä tablettia (3x30)
EU/1/07/405/019	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)
EU/1/07/405/020	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez 300 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 84 (3 kpl 28 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 90 (3 kpl 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/405/017	84 kalvopäällysteistä tablettia (3x28)
EU/1/07/405/018	90 kalvopäällysteistä tablettia (3x30)
EU/1/07/405/019	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)
EU/1/07/405/020	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.
49 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/405/039	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez 300 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 x 1 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/405/039 98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49x1)
EU/1/07/405/040 280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rasilez 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Rasilez 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aliskireeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rasilez on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rasilezia
3. Miten Rasilezia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rasilezin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rasilez on ja mihin sitä käytetään

Tämä lääke sisältää vaikuttavana aineenaan aliskireeniksi kutsuttua ainetta. Aliskireeni kuuluu reniinestäjiksi kutsuttuun lääker ryhmään. Reniinestäjät vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II aiheuttaa verisuonten supistumista, mikä nostaa verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän väheneminen saa verisuonet laajenemaan, jolloin verenpaine alenee.

Tämä lääke auttaa alentamaan aikuispotilaiden korkeaa verenpainetta. Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaaliksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rasilezia

Älä ota Rasilezia

- jos olet allerginen aliskireenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia.
 - perinnöllinen angioödeema.
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- kuuden viimeisen raskauskuukauden tai imetyksen aikana, ks. kohta ”Raskaus ja imetys”.
- jos käytät siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihotulehduksen hoitoon), itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon) tai kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).

- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettulla lääkkeellä, joka kuuluu jompaankumpaan seuraavista lääkeluokista:
 - angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä, esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili tai
 - angiotensiini II -reseptorin salpaaja, esimerkiksi valsartaani, telmisartaani, irbesartaani.
- jos potilas on alle 2-vuotias.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Rasilezia:

- jos käytät diureetteja (nesteenoistolääkkeiksi kutsuttuja lääkkeitä, jotka lisäävät virtsaneritystä).
- jos otat korkean verenpaineen hoitoon käytettävää lääkettä, joka kuuluu kumpaan tahansa seuraavista luokista:
 - angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä, esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili tai
 - angiotensiini II -reseptorin salpaaja, esimerkiksi valsartaani, telmisartaani, irbesartaani.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko tämä lääke sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos olet jo kokenut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma (toiseen tai molempiin munuaisiin vievien verisuonten kaventumat).
- jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöön).

Jos sinulla on vaikeaoireista ja jatkuvaa ripulia, sinun on lopetettava Rasilezin käyttö.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa ”Älä käytä Rasilezia” olevat tiedot.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa käyttää alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon. Sitä ei tule käyttää 2-5-vuotiaiden lasten hoitoon, eikä sitä suositella käytettäväksi 6-17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

Iäkkäät potilaat

Suurimmalla osalla 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista 300 mg:n Rasilez-annos ei osoita lisähyötyä verenpaineen laskussa verrattuna 150 mg:n annokseen.

Muut lääkevalmisteet ja Rasilez

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi voi joutua muuttamaan annostustasi ja/tai ottaa käyttöön muita varotoimia, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- lääkkeitä, jotka lisäävät kaliumin määrää veressäsi, kuten kaliumia säästävät diureetit ja kaliumlisä.
- furosemidia tai torasemidia, jotka ovat diureetteihin eli nesteenoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä ja joita käytetään lisäämään virtsaneritystä.
- angiotensiini II -reseptorin salpaaja tai angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä (katso tietoja myös kohdista ”Älä ota Rasilezia” ja ”Varoitukset ja varotoimet”).
- ketokonatsolia, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon.
- verapamiilia, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli rasisurintakivun hoitoon.
- tietyn tyyppiset kipulääkkeet, ns. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Rasilez ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa tämä lääke joko kevyen aterian kanssa tai ilman ateriala kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Vältä lääkkeen ottamista yhtäaikaan hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrteet) kanssa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana (ks. kohta ”Älä ota Rasilezia”). Jos tulet raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin. Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Yleensä lääkäri neuvoo sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön ennen raskautta ja neuvoo käyttämään toista lääkettä tämän lääkkeen asemesta. Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, eikä sitä pidä käyttää 3. raskauskuukauden jälkeen, koska raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä Rasilez voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta, mikä voi vaikuttaa keskittymiskykyysi. Sinun on varmistettava ennen ajoneuvon ajamista, koneiden käyttämistä tai muuhun keskittymistä vaativaan tehtävään ryhtymistä, miten elimistösi reagoi tämän lääkkeen vaikutuksiin.

3. Miten Rasilezia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Korkeaa verenpainetta sairastavat eivät usein havaitse mitään siihen viittaavia merkkejä. Monet tuntevat vointinsa aivan normaaliksi. On hyvin tärkeää ottaa tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt, jotta siitä saadaan paras hoitotulos ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärin vastaanotolla sovituksi, vaikka tuntisitkin vointiasi hyväksi.

Tavanomainen aloitusannos on yksi 150 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus ilmenee kahden viikon kuluessa lääkehoidon aloittamisesta.

Lääkäri saattaa määrätä suuremman annostuksen, 300 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa, sen mukaan, miten hyvin hoito tehoaa. Lääkäri saattaa määrätä tätä lääkettä yhdessä muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettyjen lääkkeiden kanssa.

Lääkkeenottotapa

Niele tabletti kokonaisena pienen vesimäärän kanssa. Sinun tulee ottaa tämä lääke kerran vuorokaudessa, aina ruuan kanssa tai aina ilman ruokaa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Sinun tulee laatia sopiva päivittäinen aikataulu lääkkeen ottamiseksi joka päivä samalla tavalla, säännöllisesti aterioidesi aikataulun suhteen. Vältä lääkkeen ottamista yhtäaikaan hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrteet) kanssa. Lääkärisi saattaa joutua hoidon aikana muuttamaan annostasi verenpaineesi perusteella.

Jos otat enemmän Rasilezia kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta tablettia tätä lääkettä, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saat tarvittaessa lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa Rasilezia

Jos unohdat ottaa annoksen tätä lääkettä, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos

tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia (yleisyys tuntematon):

Muutamit potilaat ovat kokeneet seuraavia vakavia haittavaikutuksia. **Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet jotain seuraavista oireista:**

- Vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla ihottumat, kutina; kasvojen, huulten tai kielen turvotus; hengitysvaikeudet, huimaus.

Mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä): Ripuli, nivelkipu, kohonnut kaliumpitoisuus veressä, heitehuimaus.

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta): Ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla), munuaisvaivat mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä), turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema), vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutuminen, kuume), matala verenpaine, sydämentykytykset yskä, kutina, kutiava ihottuma (urtikaria), maksaentsyymiarvojen nousu.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta): Veren kreatiniinipitoisuuden nousu, veren hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen (anemia), veren punasolujen määrän väheneminen, ihon punoitus (eryteema).

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin): Pyörimisen tunne, veren alhainen natriumpitoisuus, hengenahdistus, pahoinvointi, oksentelu, maksan toimintahäiriön oireet (pahoinvointi, ruokahalun väheneminen, virtsan tummuminen tai ihon ja silmien kellastuminen).

Ota yhteys lääkäriin, jos jokin edellä mainituista haittavaikutuksista on vaikea. Saatat joutua keskeyttämään Rasilez-hoidon.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rasilezin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rasilez sisältää

- Vaikuttava aine on aliskireeni (hemifumaraattina). Rasilez 150 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 150 mg aliskireenia ja Rasilez 300 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 300 mg aliskireenia.
- Muut aineet ovat krosprovidoni tyyppi A, hypromelloosi substituuatio 2910 (3 mPa s), magnesiumstearaatti, makrogoli 4000, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K-30, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rasilez 150 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaalean vaaleanpunainen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IL” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasilez 300 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanpunainen, kaksoiskupera, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IU” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasilez 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla alla luetelluissa pakkauksissa:

- Yksikköpakkaukset, jotka sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia
- Yksikköpakkaukset, jotka sisältävät 56x1 tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa
- Monipakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia
- Monipakkaukset, jotka sisältävät 98 (2x49x1) tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa

Rasilez 300 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla alla luetelluissa pakkauksissa:

- Yksikköpakkaukset, jotka sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia
- Yksikköpakkaukset, jotka sisältävät 56x1 tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa
- Monipakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia
- Monipakkaukset, jotka sisältävät 98 (2x49x1) tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassanne.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Italia

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>