

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten
Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, biconvexe, ronde tablet, bedrukt met 'IL' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, biconvexe, ovaalvormige tablet, bedrukt met 'IU' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Rasilez is 150 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende is gecontroleerd, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg eenmaal daags.

Het antihypertensieve effect is voornamelijk binnen twee weken (85-90%) aanwezig na aanvang van de behandeling met 150 mg eenmaal daags.

Rasilez kan alleen of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt met uitzondering van het gebruik in combinatie met angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARBs) bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Aliskiren wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Gestoorde leverfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder

De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Rasilez is gecontra-indiceerd bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar.

Rasilez mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar wegens veiligheidsbezwaren veroorzaakt door een potentieel te hoge blootstelling aan aliskiren (zie rubrieken 4.3, 4.4, 5.2 en 5.3).

De veiligheid en werkzaamheid van Rasilez bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2. Rasilez HCT wordt niet aanbevolen voor gebruik in deze patiëntengroep.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Rasilez dient eenmaal per dag te worden ingenomen, altijd met of altijd zonder voedsel, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Patiënten moeten een geschikt dagelijks schema opstellen voor de geneesmiddelinname en een vaste tijdsverhouding met de inname van voedsel onderhouden. Gelijktijdige inname met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) -remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van Rasilez met een angiotensine-converterende enzymremmer (ACE-remmer) of een angiotensine II-receptorblokker (ARB) is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud (zie rubrieken 4.2 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasilez worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association [NYHA] functionele klasse III-IV) (zie rubriek 5.1).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met furosemide of torasemide (zie rubriek 4.5).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) zijn gemeld bij gevoelige personen, vooral met combinaties van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkade van het RAAS door aliskiren met een ACE-remmer of een ARB te combineren wordt dan ook niet aanbevolen. Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

Risico op symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie zou na de instelling van een behandeling met aliskiren kunnen optreden in de volgende gevallen:

- Bij patiënten met aanzienlijke volumedepletie of bij patiënten met zoutdepletie (bijv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) of
- Gecombineerd gebruik van aliskiren met andere middelen die inwerken op het RAAS.

De volume- of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voordat Rasilez wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Gestoorte nierfunctie

In klinische onderzoeken werd aliskiren niet onderzocht bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ of 1,70 mg/dl bij vrouwen en ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ of 2,00 mg/dl bij mannen en/of een geschatte GFR < 30 ml/min/1,73 m²) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Het wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die een verhoogd risico geven op nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was reversibel na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Verhoogde kaliumspiegels in het serum werden waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Nierarteriestenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van aliskiren bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Er werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

In een post-autorisatie observationele studie is de gelijktijdige toediening van aliskiren met ACE-remmers of ARB's in verband gebracht met een verhoogd risico op angio-oedeem. Het mechanisme van dit effect is niet vastgesteld. In het algemeen wordt dubbele blokkade van het RAAS door aliskiren te combineren met een ACE-remmer of een ARB niet aanbevolen (zie rubriek "Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)" hierboven alsmede rubrieken 4.5 en 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met de behandeling worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwellen van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Pediatrie patiënten

Aliskiren is een *P-glycoproteïne*- (P-gp-) substraat en er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur P-gp-transportstelsel. De leeftijd waarop het transportstelsel matuur is, kan niet worden bepaald (zie rubrieken 5.2 en 5.3). Rasilez is daarom gecontra-indiceerd bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud en het dient niet gebruikt te worden bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar (zie rubrieken 4.2 en 4.3). De veiligheid en werkzaamheid van aliskiren bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Sterke P-gp-remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige dosis bij gezonde proefpersonen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde proefpersonen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp-remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen

Vruchtensap en dranken die plantaardige extracten bevatten

Toediening van vruchtensap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Gelijktijdige toediening van sinaasappel- of appelsap met aliskiren 150 mg resulteerde respectievelijk in een daling van 62% van de AUC van aliskiren of in een daling van 63% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door bestanddelen van vruchtensap in het gastro-intestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient vruchtensap niet samen met aliskiren te worden ingenomen. Het effect van dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) op de absorptie van aliskiren is niet onderzocht. In fruit, groenten en vele andere plantenproducten zijn echter alomtallig aanwezig die potentieel de organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren kunnen remmen. Dranken die plantaardige extracten bevatten, waaronder kruidenthee, dienen daarom niet samen met aliskiren ingenomen te worden (zie rubriek 4.2).

Dubbele blokkade van het RAAS met aliskiren, ARBs of ACE-remmers

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARBs en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

P-gp-interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en gal-excretie van aliskiren in preklinische studies (zie rubriek 5.2). Rifampicine, een P-gp-inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van aliskiren mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp-remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhoudingen kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp-remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties op de P-gp-plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

Matige P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% en 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed te worden verdragen in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp-remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

Geneesmiddelen die invloed hebben op serumkaliumspiegels

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAID's of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in serum leiden. Als gelijktijdige toediening met een middel dat de kaliumspiegel

beïnvloedt nodig wordt geacht is routinematig toezicht op de kaliumspiegels raadzaam.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)

NSAID's kunnen het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren, indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van aliskiren met NSAID's met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Furosemide en torasemide

Gelijktijdige orale toediening van aliskiren met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van aliskiren, maar verminderde de blootstelling aan furosemide met 20-30% (het effect van aliskiren op furosemide bij intramusculaire of intraveneuze toediening werd niet onderzocht). Na meerdere innames van furosemide (60 mg/dag), gelijktijdig toegediend met aliskiren (300 mg/dag) bij patiënten met hartfalen, daalde de urinaire natriumexcretie en het urinevolume tijdens de eerste 4 uren met respectievelijk 31% en 24%, in vergelijking met furosemide alleen. Het gemiddelde gewicht van patiënten die gelijktijdig met furosemide en 300 mg aliskiren behandeld werden (84,6 kg) was hoger dan het gewicht van patiënten die met furosemide alleen behandeld werden (83,4 kg). Er werden geringere veranderingen van de farmacokinetiek en de werkzaamheid van furosemide waargenomen met aliskiren 150 mg/dag.

De beschikbare klinische gegevens toonden niet aan dat hogere doses torasemide werden gebruikt na gelijktijdige toediening met aliskiren. Het is bekend dat de renale excretie van torasemide wordt gemedieerd door organische anion-transporters (OAT's). Aliskiren wordt minimaal uitgescheiden via de nieren en slechts 0,6% van de aliskirendosis wordt teruggevonden in de urine na orale toediening (zie rubriek 5.2). Echter, aangezien is aangetoond dat aliskiren een substraat is voor het organische anion-transporterende polypeptide 1A2 (OATP1A2) (zie de onderstaande rubriek "Organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-) remmers"), kan aliskiren potentieel de blootstelling aan torasemide in plasma verminderen door een interferentie met het absorptieproces.

Bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide of torasemide behandeld worden, wordt het daarom aanbevolen om de effecten van furosemide of torasemide te controleren wanneer een behandeling met furosemide, torasemide of met aliskiren wordt ingesteld of aangepast, om veranderingen in het extracellulaire vloeistofvolume en een mogelijke situatie van volumeoverbelasting te vermijden (zie rubriek 4.4).

Warfarine

De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Interacties met voedsel

Hoewel van maaltijden (met laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de absorptie van aliskiren aanzienlijk verminderen, is aangetoond dat de werkzaamheid van aliskiren gelijk is bij inname met een lichte maaltijd of zonder maaltijd (zie rubriek 4.2). De beschikbare klinische gegevens wijzen niet op een additief effect van verschillende soorten voedsel en/of drank, maar de mogelijkheid van verminderde biologische beschikbaarheid van aliskiren vanwege dit additief effect is niet onderzocht en kan daarom niet worden uitgesloten.

Farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen

Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.

Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van Rasilez. Wanneer Rasilez met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{max} van Rasilez met 50%. Gelijktijdige toediening van Rasilez had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van

Rasilez of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door Rasilez.

CYP450-interacties

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450-iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450-enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450-iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4-remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-gp-referenties in rubriek 4.5).

P-gp-substraten of zwakke P-gp-remmers

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van Rasilez. Inductoren van P-gp (St. Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van Rasilez kunnen verminderen.

Organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-)remmers

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie de bovenstaande rubriek “Vruchtensap en dranken die plantaardige extracten bevatten”).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS dient aliskiren niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die middelen voorschrijven die een werking hebben op het RAAS moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd adviseren over het mogelijke risico van deze middelen tijdens de zwangerschap. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet dus de behandeling worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Aliskiren mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rasilez heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het gebruik van machines moet men er rekening mee houden dat slaperigheid of vermoeidheid af en toe kan optreden wanneer men met Rasilez wordt behandeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen zijn onder meer anafylactische reacties en angio-oedeem die werden gerapporteerd tijdens de postmarketing fase en kunnen zelden optreden (minder dan 1 geval op 1.000 patiënten. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

Tabel met bijwerkingen:

De veiligheid van aliskiren is beoordeeld bij meer dan 7.800 patiënten, waarvan er meer dan 2.300 langer dan 6 maanden werden behandeld en meer dan 1.200 langer dan 1 jaar. De bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst wordt vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Anafylactische reacties, overgevoelighedsreacties
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Niet bekend:	Vertigo
Hartaandoeningen	
Soms:	Hartkloppingen, perifeer oedeem
Bloedvataandoeningen	
Soms:	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms:	Hoesten
Niet bekend:	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree
Niet bekend:	Misselijkheid, braken
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend:	Leverstoornis*, geelzucht, hepatitis, leverfalen**
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCAR's) inclusief Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties, huiduitslag, pruritus, urticaria
Zelden:	Angio-oedeem, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Vaak:	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Onderzoeken	
Vaak:	Hyperkaliëmie
Soms:	Verhoging van leverenzymen
Zelden:	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet, verhoogd creatininegehalte in het bloed
Niet bekend:	Hyponatriëmie

* Geïsoleerde gevallen van leverstoornis met klinische symptomen en uit laboratoriumonderzoek verkregen bewijs van meer uitgesproken leverdisfunctie.

** Waaronder één geval van ‘fulminant leverfalen’ gerapporteerd in de postmarketingervaring, waarbij een causale relatie met aliskiren niet kan worden uitgesloten.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoelighedsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevalen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's.

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens postmarketing ervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoelighedsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoelighedsreactie.

Renale disfunctie

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumonderzoeken

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van aliskiren. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had Rasilez geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, “high-density” lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet

Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumeprocent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere middelen die een werking hebben op het renine-angiotensinesysteem, zoals ACE-remmers en ARBs.

Serumkalium

Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van aliskiren is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, 8 weken durend onderzoek in 267 hypertensieve patiënten van 6 tot 17 jaar, waarvan de meesten met overgewicht/obesiteit, gevolgd door een extensie studie onder 208 patiënten die gedurende 52 weken behandeld werden. Een aanvullende 52 tot 104 weken durende niet-interventionele observationele extensie studie bij 106 patiënten (geen toegediende onderzoeksbehandeling) werd uitgevoerd, met als doel de veiligheid op lange termijn te evalueren in termen van groei en ontwikkeling van kinderen van 6-17 jaar met (primaire of secundaire) hypertensie op baseline in de hoofdstudie, die eerder met aliskiren zijn behandeld.

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen waren in het algemeen gelijk aan die gezien bij hypertensieve volwassenen. Er werd geen algemene klinisch relevante negatieve impact waargenomen bij pediatriese patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar na behandeling met aliskiren gedurende maximaal een jaar, gebaseerd op lichamelijke ontwikkeling, beoordeeld bij patiënten met primaire of secundaire hypertensie, en neurocognitieve ontwikkeling alleen beoordeeld bij patiënten met secundaire hypertensie (19 patiënten: 9 eerder behandeld met aliskiren en 10 eerder behandeld met enalapril) (zie rubriek 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (< 2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem: renineremmer, ATC-code: C09XA02

Werkingsmechanisme

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Farmacodynamische effecten

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Aliskiren is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van aliskiren hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde Rasilez 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg, ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor

HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochlorothiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine, en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Het veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochlorothiazide. Bij patiënten die niet voldoende reageerden op 5 mg van de calciumkanaalblokker amlodipine had de toevoeging van 150 mg aliskiren een bloeddrukverlagend effect dat vergelijkbaar was met een verhoging van de dosis amlodipine tot 10 mg, maar er was een lagere incidentie van oedeem (2,1% voor 150 mg aliskiren/5 mg amlodipine tegenover 11,2% voor 10 mg amlodipine).

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochlorothiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doses en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten. In een samengevoegde analyse van de werkzaamheid- en veiligheidsgegevens uit klinische onderzoeken tot 12 maanden, was er geen statistisch significant verschil in bloeddrukverlaging tussen aliskiren 300 mg en aliskiren 150 mg bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).

Bij obese hypertensieve patiënten die niet voldoende reageerden op 25 mg HCTZ leidde een aanvullende behandeling met 300 mg aliskiren tot een verdere bloeddrukdaling die vergelijkbaar was met een aanvullende behandeling met 300 mg irbesartan of 10 mg amlodipine.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met aliskiren werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op ($< 1\%$) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel disfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodelering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie, en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd,

dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR < 60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. De uiteindelijke studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,097 in het voordeel van placebo (95,4% betrouwbaarheidsinterval: 0,987, 1,218, tweezijdig p=0,0787). Daarboven werd een verhoogd aantal bijwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo (38,2% versus 30,3%). Er was in het bijzonder een verhoogde incidentie van renale disfunctie (14,5% versus 12,4%), hyperkaliëmie (39,1% versus 29,0%), hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (19,9% versus 16,3%) en aangetoonde beroerte eindpunten (3,4% versus 2,7%). Er was een verhoogde incidentie van beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Aliskiren 150 mg (verhoogd tot 300 mg indien goed verdragen) toegevoegd aan de standaardtherapie werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 1.639 patiënten met een verminderde ejectiefraction die in het ziekenhuis verbleven voor een voorval van acuut hartfalen (NYHA Klasse III–IV) en hemodynamisch stabiel waren bij baseline. Het primaire eindpunt was overlijden door cardiovasculaire oorzaak of re-hospitalisatie door hartfalen binnen 6 maanden; secundaire eindpunten werden binnen 12 maanden geëvalueerd.

De studie toonde geen voordeel aan van aliskiren wanneer toegediend in aanvulling op de standaard behandeling voor acuut hartfalen en een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met diabetes mellitus. Studieresultaten toonden een niet-significant effect aan van aliskiren met een hazard ratio van 0,92 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren versus placebo). Verschillende behandelingseffecten van aliskiren werden gemeld voor algemene mortaliteit binnen 12 maanden, afhankelijk van de status van de diabetes mellitus. In de subgroep van patiënten met diabetes mellitus was de hazard ratio 1,64 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,15-2,33), terwijl de hazard ratio in de subgroep van patiënten zonder diabetes 0,69 was, in het voordeel van aliskiren (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,50-0,94); p-waarde voor interactie = 0,0003. Een verhoogde incidentie van hyperkaliëmie (20,9% versus 17,5%), gestoorde nierfunctie/nierfalen (16,6% versus 12,1%) en hypotensie (17,1% versus 12,6%) werden gemeld in de aliskiren-groep in vergelijking met placebo en was hoger bij de patiënten met diabetes.

Aliskiren werd onderzocht voor cardiovasculair mortaliteit- en morbiditeitsvoordeel in een dubbelblind actiefgecontroleerd onderzoek bij 7.064 patiënten met chronisch hartfalen en verminderde linker ventrikelejectiefraction, waarvan 62% een geschiedenis van hypertensie had. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculair overlijden en eerste ziekenhuisopname voor hartfalen.

In deze studie werd aliskiren bij een doeldosering van 300 mg vergeleken met enalapril bij een doeldosering van 20 mg wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een betablokker (en een mineraalcorticoïde receptorantagonist bij 37% van de patiënten) en een diureticum wanneer nodig. De studie onderzocht ook de combinatie van aliskiren en enalapril. De gemiddelde duur van de follow-up was 3,5 jaar. De definitieve studieresultaten toonden niet statistisch aan dat aliskiren niet-inferieur was aan enalapril op het primaire eindpunt. Er was echter in wezen geen verschil in de waargenomen incidentie tussen aliskiren en enalapril (hazard ratio van 0,99 met 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,90-1,10). Er was geen significant voordeel van het toevoegen van aliskiren aan enalapril (primaire eindpunt: hazard ratio van 0,93 met 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,85-1,03; p = 0,1724, combinatie versus enalapril). De effecten van de behandeling waren vergelijkbaar bij patiënten met diabetes en met nierinsufficiëntie. De incidentie van vastgestelde beroerte was niet significant verschillend tussen de aliskiren- en enalaprilgroepen (4,4% versus 4,0%; HR 1,12, 95% BI 0,848, 1,485) of tussen de combinatie- en enalaprilgroepen (3,7% versus 4,0%, HR 0,93, 95% BI 0,697, 1,251). De incidentie van bijwerkingen was meestal hoger bij patiënten met

diabetes, of met een GFR <60 ml/min/1,73 m², of met een leeftijd van ≥65 jaar. Er was echter geen verschil tussen patiënten behandeld met aliskiren en patiënten behandeld met enalapril.

De incidentie van bepaalde bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de aliskiren- en enalaprilgroepen, terwijl er een verhoogde incidentie van bijwerkingen was bij de combinatie van aliskiren en enalapril: hyperkaliëmie (21,4%, 13,2% en 15,9% voor respectievelijk combinatie, aliskiren en enalapril); nierfunctiestoornis/nierfalen (23,2%, 17,4% en 18,7%) en aan hypotensie gerelateerde gebeurtenissen (27,0%, 22,3% en 22,4%).

Er was een statistisch significante toename van de incidentie van syncope bij de combinatie van aliskiren en enalapril vergeleken met enalapril in de totale populatie (4,2% versus 2,8%; RR 1,51, 95% BI 1,11-2,05) en in het algemeen in de subgroepen NYHA I/II (4,8% versus 3,0%; RR 1,62, 95% BI 1,14-2,29).

De incidentie van atriale fibrillatie was respectievelijk 11,1%, 13,3% en 11,0% in de combinatie-, de aliskiren- en de enalaprilgroep.

Statistisch significant hogere incidenties voor het optreden van hartfalen en ischemische beroerte werden ook gevonden voor aliskiren in vergelijking met enalapril bij patiënten met NYHA I/II met hypertensie, en bij het optreden van chronisch hartfalen en ventriculaire extrasystole bij patiënten met NYHA III/IV met hypertensie. Voor de combinatie van aliskiren en enalapril waren er statistisch significante verschillen in de snelheid van instabiele angina pectoris in vergelijking met enalapril.

Er werden geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid of veiligheidsresultaten waargenomen in de subpopulatie van oudere patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en chronisch hartfalen klasse I-II in vergelijking met de totale studiepopulatie.

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Pediatrische patiënten

In een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, 8 weken durende studie met aliskiren monotherapie (3 dosisgroepen per gewichtscategorie [≥20 kg tot <50 kg; ≥50 kg tot <80 kg; ≥80 kg tot ≤150 kg]: lage 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; midden 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg], en hoge dosis 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], met een grote dosISRATIO tussen de lage, midden en hoge dosISgroepen [1: 6: 24]) bij 267 pediatrieche hypertensieve patiënten van 6 tot 17 jaar, waarvan de meesten met overgewicht/obesiteit, verlaagde aliskiren tijdens de eerste 4 weken durende dosisbepalende fase van de studie (Fase 1) spreekkamer en ambulante bloeddruk op een dosisafhankelijke manier. Echter, in de daaropvolgende 4 weken gerandomiseerde stakingsfase van de studie (Fase 2) overlapte het effect van aliskiren met de effecten waargenomen bij patiënten die overgeschakeld waren op placebo in alle dosisgroepen (laag, p=0,8894; midden, p=0,9511; hoog, p=0,0563). De gemiddelde verschillen tussen aliskiren en placebo voor de lage en midden dosisgroepen waren <0,2 mmHg. De behandeling met aliskiren werd goed verdragen in deze studie.

Deze studie werd uitgebreid met een 52 weken durende dubbelblinde, gerandomiseerde studie waarin de veiligheid, tolerantie en werkzaamheid van aliskiren werd vergeleken met enalapril bij 208 pediatrieche hypertensieve patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar (op baseline in de voorgaande studie). De startdosis in elke groep werd toegewezen op basis van het gewicht aan 3 groepen: ≥20 tot <50 kg, ≥50 tot <80 kg, en ≥80 tot ≤150 kg. De startdoses voor aliskiren waren respectievelijk 37,5/75/150 mg in de lage, midden en hoog gewicht groepen. De startdoses voor enalapril waren respectievelijk 2,5/5/10 mg in de lage, midden en hoog gewicht groepen. Optionele titratie van de desbetreffende geneesmiddeldosering in de studie naar het volgende hoogste gewichtgebaseerde dosISniveau was mogelijk door verdubbeling van de dosis met elk van de twee toegestane

doseringstitraties, tot maximaal 600 mg (de hoogste onderzochte studiedosering bij volwassenen) voor aliskiren en 40 mg voor enalapril in de ≥ 80 tot ≤ 150 kg gewichtsgroep, indien medisch noodzakelijk om de gemiddelde zittende systolische bloeddruk (gzSBD) onder controle te houden (d.w.z. de gzSBD moet kleiner zijn dan het 90e percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte). In het algemeen was de gemiddelde leeftijd van de patiënten 11,8 jaar met 48,6% van de patiënten in de groep van 6 tot 11 jaar en 51,4% in de groep van 12 tot 17 jaar. Het gemiddelde gewicht was 68,0 kg waarbij 57,7% van de patiënten een BMI had groter dan of gelijk aan het 95e percentiel voor leeftijd en geslacht. Aan het einde van deze uitbreidingsstudie waren de wijzigingen van de gzSBD gelijk bij aliskiren vergeleken met enalapril (-7,63 mm Hg versus -7,94 mmHg) in de volledige analyseset. De significantie van de non-inferioriteitstesten bleef echter niet gehandhaafd toen de analyse werd uitgevoerd op de set per-protocol, waarin de verandering van het kleinste-kwadratengemiddelde in gzSBD vanaf baseline -7,84 mmHg was bij aliskiren en -9,04 mmHg bij enalapril. Bovendien kan, door de mogelijkheid van optitratie indien medisch noodzakelijk om de gzSBD onder controle te houden, geen conclusie worden getrokken over de geschikte dosering van aliskiren bij patiënten van 6 tot 17 jaar.

Na de eerste 52 weken durende uitbreidingsstudie werden in aanmerking komende mannelijke en vrouwelijke pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar met primaire of secundaire hypertensie ingeschreven in een niet-interventionele observationele uitbreidingsstudie zonder behandeling van 52 tot 104 weken, om de groei en ontwikkeling op langetermijn te evalueren, door middel van lengte- en gewichtsmeting, met toegevoegde neurocognitieve en nierfunctie-evaluaties als opvolgingsmetingen, die alleen worden uitgevoerd bij patiënten met secundaire hypertensie (19 patiënten: 9 eerder behandeld met aliskiren en 10 eerder behandeld met enalapril).

Er waren geen statistisch significante verschillen in de gemiddelde veranderingen in gewicht, lengte of BMI tussen de behandelingsgroepen van baseline tot het langetermijnbezoek 18 (week 104) (primaire analyse).

Bij patiënten na 104 weken (op langetermijnbezoek 19 [week 156]) volgens de kleinste-kwadratenmethode gemiddelde afnames ten opzichte van de baseline in gewicht en BMI in beide behandelingsgroepen, met een iets grotere afname in de aliskiren-behandelingsgroep in vergelijking met de enalapril-behandelingsgroep.

Er was volgens de kleinste-kwadratenmethode een grotere gemiddelde toename ten opzichte van de baseline in de lengte na 104 weken (op langetermijnbezoek 19 [week 156], patiënten met secundaire hypertensie), in vergelijking met de toename die werd waargenomen na 52 weken (op langetermijnbezoek 18 [week 104], patiënten met primaire hypertensie), die bij deze groeiende pediatrische patiënten wordt verwacht.

De resultaten van de neurocognitieve beoordelingen toonden enkele verbeteringen in de meeste testcores, zonder significant verschil tussen de behandelingsgroepen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting van de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met aliskiren in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de C_{max} met 76% en de $AUC_{0-\tau}$ met 67% bij hypertensieve patiënten. De werkzaamheid van aliskiren was echter gelijk bij inname met een lichte maaltijd of in nuchtere toestand. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal dagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Transporters

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4.

Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Karakteristieken bij patiënten

Aliskiren is een effectieve antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

Gestoorde nierfunctie

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en C_{max} van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van de behandeling niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Het wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie

rubriek 4.4).

Gestoorde leverfunctie

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie.

Oudere patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder

De AUC is 50 % hoger bij bejaarden (> 65 jaar) dan bij jonge patiënten. Geslacht, gewicht en ras hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aliskiren.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische studie met behandeling met aliskiren bij 39 pediatrische patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met een dagelijkse dosis van 2 mg/kg of 6 mg/kg aliskiren toegediend als korrels (3,125 mg/tablet), waren de farmacokinetische parameters gelijk aan die bij volwassenen. De resultaten van deze studie hebben niet aangetoond dat leeftijd, gewicht of geslacht een significant effect hebben op de systemische blootstelling aan aliskiren (zie rubriek 4.2).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, 8 weken durend onderzoek met aliskiren monotherapie bij 267 pediatrische hypertensieve patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar, waarvan de meeste met overgewicht/obesiteit, waren de dalconcentraties van aliskiren bij vasten op dag 28 vergelijkbaar met die waargenomen in andere onderzoeken bij zowel volwassenen als kinderen waarbij vergelijkbare aliskiren doses werden gebruikt (zie rubriek 5.1).

Resultaten van een *in vitro* humaan weefselonderzoek naar MDR1 wezen op een leeftijds- en weefselafhankelijk patroon van MDR1-(P-gp-) transporter maturatie. Een hoge interindividuele variabiliteit van mRNA-expressieniveaus werd waargenomen (tot 600-voudig). In de lever was mRNA-expressie van MDR1 statistisch significant lager bij monsters van foetussen, neonaten en kinderen tot en met 23 maanden.

De leeftijd waarop het transportsysteem matuur is, kan niet worden bepaald. Er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur MDR1-(P-gp-)systeem (zie rubriek “Transporters” hierboven en rubrieken 4.2, 4.4 en 5.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische veiligheidsonderzoeken met aliskiren toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke (gastro-intestinaal kanaal) irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld voor aliskiren. Er werd één colonadenoom en één caecumadenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag, maar deze waren niet statistisch significant.

Ondanks het bekende plaatselijke (gastro-intestinaal kanaal) irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De

fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Juvenile dierstudies

In een juvenile toxiciteitsstudie bij 8 dagen oude ratten, werd aliskiren toediening van 100 mg/kg/dag en 300 mg/kg/dag (2,3 en 6,8 keer de maximaal aanbevolen humane dosis) geassocieerd met hoge mortaliteit en ernstige morbiditeit. In een andere juvenile toxiciteitsstudie bij 14 dagen oude ratten werd aliskiren toediening van 300 mg/kg/dag (8,5 keer de maximaal aanbevolen humane dosis) geassocieerd met vertraagde mortaliteit. De systemische blootstelling aan aliskiren bij 8 dagen oude ratten was > 400-voudig hoger dan bij volwassen ratten. De resultaten van een mechanistische studie lieten zien dat de MDR1 (P-gp) genexpressie bij jonge ratten significant lager was in vergelijking tot volwassen ratten. De verhoogde blootstelling aan aliskiren bij jonge ratten lijkt vooral toe te schrijven aan een gebrek van rijping van P-gp in het gastro-intestinaal kanaal. Er is daarom een potentieel voor overmatige blootstelling aan aliskiren bij pediatrische patiënten met een onvolgroeid MDR1 efflux systeem (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crospovidon, type A
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Povidon, K-30
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Hypromellose substitutietype 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talk
Zwart ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Titaniumdioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:

Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 of 280 tabletten.

Eenheidsverpakking met 56x1 tabletten in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.

Multiverpakkingen met 280 (20x14) tabletten.

Multiverpakkingen met 98 (2x49x1) tabletten in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:

Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 30, 50, 56, 90 of 98 tabletten.

Eenheidsverpakkingen met 56x1 tabletten in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.

Multiverpakkingen met 280 (20x14) tabletten.

Multiverpakkingen met 98 (2x49x1) tabletten in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten

EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten

EU/1/07/405/031-040

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2007

Datum van laatste verlenging: 22 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR EENHEIDSVERPAC KING MET PCTFE/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten
aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING
BLISTERVERPAKKING (KALENDER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten
aliskiren

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Noden Pharma DAC

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PCTFE/PVC BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten
aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet apart verkocht worden.
49 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN

**NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/405/029	98 filmomhulde tabletten (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (MET BLAUW KADER) MET PCTFE/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten
aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN

**NIET-GEbruikte Geneesmiddelen of Daarvan Afgeleide
Afvalstoffen (Indien van Toepassing)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/405/029	98 filmomhulde tabletten (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PCTFE/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten
aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING
BLISTERVERPAKKING (KALENDER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten
aliskiren

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Noden Pharma DAC

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PCTFE/PVC BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten
aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet apart verkocht worden.
49 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN

**NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/405/039	98 filmomhulde tabletten (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez 300 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (MET BLAUW KADER) MET PCTFE/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten
aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN

**NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/405/039	98 filmomhulde tabletten (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten

aliskiren

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rasilez en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rasilez en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel bevat een werkzame stof die aliskiren wordt genoemd. Aliskiren behoort tot een geneesmiddelenklasse die renineremmers wordt genoemd. Renineremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen, waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen waardoor de bloeddruk daalt.

Dit helpt een hoge bloeddruk te verlagen bij volwassen patiënten. Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u mogelijk allergisch bent, vraag dan uw arts om advies.
- als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, de handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt.
 - erfelijk angio-oedeem.
 - angio-oedeem zonder enige bekende oorzaak.
- tijdens de laatste 6 maanden van de zwangerschap of als u borstvoeding geeft, zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding".
- als u ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis), itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen) of kinidine (een geneesmiddel om het hartritme te verbeteren) gebruikt.
- als u diabetes heeft of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een van de volgende

- groepen geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een angiotensineconverteerend enzymremmer zoals enalapril, lisinopril, ramipril of
 - een angiotensine II-receptorantagonist zoals valsartan, telmisartan, irbesartan.
- als de patiënt jonger is dan 2 jaar oud.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u plaspillen (diuretica) gebruikt.
- als u een van de volgende groepen geneesmiddelen neemt die ingenomen worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een angiotensineconverteerend enzymremmer zoals enalapril, lisinopril, ramipril of
 - een angiotensine II-receptorantagonist zoals valsartan, telmisartan, irbesartan.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of dit geneesmiddel geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren.
- als u reeds angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit gebeurt, stop dan de inname van dit geneesmiddel en neem contact op met uw arts.
- als u een stenose heeft van een renale arterie (een vernauwing van bloedvaten naar één of beide nieren).
- als u ernstig congestief hartfalen heeft (een aandoening van het hart waarbij het hart niet voldoende bloed kan rondpompen in het lichaam).

Als u ernstige en aanhoudende diarree heeft moet u stoppen met het gebruik van Rasilez.

Uw arts zal regelmatig uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij baby's vanaf de geboorte tot jonger dan 6 jaar oud en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar oud. Dit is omdat de veiligheid en voordelen van dit geneesmiddel voor deze populatie niet bekend zijn.

Oudere patiënten

De gebruikelijke aanbevolen aanvangsdosis aliskiren bij oudere patiënten van 65 jaar of ouder is 150 mg. Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder geeft de dosis van 300 mg geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rasilez nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet wijzigen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen. Dit zijn kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen.
- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type diuretica (plaspillen), die gebruikt worden om de hoeveelheid urine die u produceert te vergroten.
- een angiotensine II-receptorantagonist of een angiotensineconverteerend enzymremmer (zie de rubrieken “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen.
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme

- te verbeteren of om angina pectoris te behandelen.
- bepaalde pijnstillers die niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) worden genoemd.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen, of samen met een lichte maaltijd of zonder een maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet vermijden dit geneesmiddel in te nemen samen met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee), omdat dit de werkzaamheid van dit geneesmiddel zou kunnen verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent (zie rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken”). Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk stoppen het te gebruiken en met uw arts overleggen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Meestal zal uw arts u aanraden om te stoppen met het innemen van dit geneesmiddel vóódat u zwanger wordt of vanaf het moment dat u weet dat u zwanger bent en hij/zij zal u aanraden een ander geneesmiddel in te nemen in plaats van dit geneesmiddel. Het wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en mag niet worden ingenomen als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat dit ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u wilt beginnen met het geven van borstvoeding. Het gebruik van dit geneesmiddel wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan er voor zorgen dat u zich duizelig voelt. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Voordat u een voertuig bestuurt, machines gebruikt of andere activiteiten uitoefent die concentratie vereisen, moet u ervoor zorgen dat u weet hoe u op de effecten van dit geneesmiddel reageert.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Personen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de tekenen van het probleem. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

De gebruikelijke aanvangsdosis is één tablet van 150 mg eenmaal daags. Het bloeddrukverlagend effect is aanwezig binnen twee weken na het begin van de behandeling.

Oudere patiënten

De gebruikelijke aanbevolen aanvangsdosis aliskiren bij oudere patiënten is 150 mg. Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder geeft de dosis van 300 mg aliskiren geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, is het mogelijk dat uw arts u een hogere dosis van één tablet van 300 mg per dag voorschrijft. Uw arts kan dit geneesmiddel samen met andere geneesmiddelen voorschrijven die gebruikt worden om een hoge bloeddruk te behandelen.

Toedieningswijze

Slik de tablet in zijn geheel in met water. U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen, altijd met of altijd zonder voedsel, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet een geschikt dagelijks schema opstellen om het geneesmiddel iedere dag op dezelfde wijze in te nemen in een regelmatig patroon, rekening houdend met het tijdstip van uw maaltijden. U moet vermijden dit geneesmiddel in te nemen samen met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee). Tijdens uw behandeling kan uw arts uw dosering aanpassen afhankelijk van de reactie van uw bloeddruk.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten van dit geneesmiddel heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis van dit geneesmiddel in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn (frequentie niet bekend):

Enkele patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen. **Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen:**

- Ernstige allergische reactie, met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, zwelling van het gezicht of lippen of tong, moeilijkheden om te ademen, duizeligheid.

Mogelijke bijwerkingen:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers): Diarree, gewrichtspijn (artralgie), hoge kaliumspiegel in het bloed, duizeligheid.

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers): Huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder), nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie), gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem), ernstige huidreacties (toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts), lage bloeddruk, hartkloppingen, hoesten, jeuk, jeukende huiduitslag (urticaria), verhoogde leverenzymen.

Zelden (komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers): stijging van het creatininegehalte in het bloed, verlaagde hoeveelheid hemoglobine in het bloed (anemie), verlaagd aantal rode bloedcellen, rode huid (erytheem).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): draaierigheid, laag natriumgehalte in het bloed, kortademigheid, misselijkheid, overgeven, verschijnselen van leverfunctiestoornis (misselijkheid, verlies van eetlust, donker gekleurde urine of geelkleuring van huid en ogen).

Als een van deze u ernstig treft, neem dan contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Rasilez.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aliskiren (als hemifumaraat).

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten

- Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat). De andere stoffen in dit middel zijn crospovidon type A, hypromellose substitutietype 2910 (3 mPa.s), magnesiumstearaat, macrogol 4000, microkristallijne cellulose, povidon K-30, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, talk, titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten

- Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat). De andere stoffen in dit middel zijn crospovidon type A, hypromellose substitutietype 2910 (3 mPa.s), magnesiumstearaat, macrogol 4000, microkristallijne cellulose, povidon K-30, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, talk, titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Rasilez eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten zijn lichtroze, biconvexe, ronde tabletten met 'IL' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde.

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrode, biconvexe, ovaalvormige tabletten met 'IU' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde.

Rasilez 150 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 30, 50, 56, 90 of 98 tabletten
- Eenheidsverpakkingen met 56x1 tabletten in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen
- Multiverpakkingen met 280 (20x14) tabletten
- Multiverpakkingen met 98 (2x49x1) tabletten in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen

Rasilez 300 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in de volgende

- Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 30, 50, 56, 90 of 98 tabletten
- Eenheidsverpakkingen met 56x1 tabletten in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen
- Multiverpakkingen met 280 (20x14) tabletten
- Multiverpakkingen met 98 (2x49x1) tabletten in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.