

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter
Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter

Ljust rosa, bikonvex, rund tablett, präglad med "IL" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter

Ljust röd, bikonvex, oval tablett, präglad med "IU" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av Rasilez är 150 mg en gång om dagen. Hos patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket, kan dosen ökas till 300 mg en gång om dagen.

Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom två veckor (85-90 %) efter start av behandling med 150 mg en gång om dagen.

Rasilez kan användas ensamt eller i kombination med andra antihypertensiva medel med undantag för användning i kombination med angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.1).

Särskilda grupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2). Aliskiren rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter 65 år och äldre

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos äldre patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Pediatrik population

Rasilez är kontraindicerat för barn från födseln upp till 2 år. Rasilez bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år på grund av säkerhetsrisker till följd av överexponering för aliskiren (se avsnitt 4.3, 4.4, 5.2 och 5.3). Säkerhet och effekt för Rasilez för barn i åldern 6 till 17 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. Användning av Rasilez rekommenderas inte till denna population.

Administreringsätt

För oral användning. Tabletterna bör sväljas hela med vatten. Rasilez ska tas en gång dagligen alltid tillsammans med eller alltid utan mat, helst vid samma tidpunkt varje dag. Patienterna ska utveckla en daglig plan för att på en lämplig tid inta läkemedel och upprätthålla ett regelbundet förhållande till födointag. Samtidigt intag av fruktjuice och/eller drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer) ska undvikas (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itrakonazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp) och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av Rasilez och en angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare) eller en angiotension II-receptorblockerare (ARB) är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Barn från födseln upp till 2 år (se avsnitt 4.2 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om kraftig och ihållande diarré uppstår, bör behandlingen med Rasilez avbrytas (se avsnitt 4.8).

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med allvarlig, kronisk hjärtsvikt (New York Heart Association- [NYHA-] grad III-IV) (se avsnitt 5.1).

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt som behandlats med furosemid eller torasemid (se avsnitt 4.5).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotoni, synkope, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats hos mottagliga individer, särskilt vid kombination av läkemedel som påverkar detta system (se avsnitt 5.1). Dubbel blockad av RAAS genom att kombinera aliskiren med en ACE-hämmare eller en ARB rekommenderas därför inte. Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

Risk för symtomatisk hypotension

Symtomatisk hypotension kan inträffa efter start av behandling med aliskiren i följande fall:

- Patienter med markant dehydrering eller patienter med natriumförluster (t.ex. dem som får höga doser av diuretika) eller
- Samtidig användning av aliskiren och andra läkemedel som verkar på RAAS.

Dehydrering eller natriumförlust ska åtgärdas före administrering av Rasilez eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Nedsatt njurfunktion

Kliniska studier av aliskiren har inte utförts på hypertoniker med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatininvärde ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ eller $1,70$ mg/dl hos kvinnor och ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ eller $2,00$ mg/dl hos män och/eller uppskattad GFR < 30 $\text{ml/minut}/1,73$ m^2), patienter som tidigare genomgått dialysbehandling eller visat tecken på njursyndrom eller renovaskulär hypertoni. Det rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 $\text{ml/min}/1,73$ m^2).

Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet, bör man vara försiktig när aliskiren ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar, osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer, bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Ökningar av kaliumnivån i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökningar kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av aliskiren på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenosis vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Anafylaktiska reaktioner och angioödem

Anafylaktiska reaktioner har observerats under behandling med aliskiren efter marknadsföringsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion, har angioödem och angioödem-liknande reaktioner observerats när aliskiren administrerades tillsammans med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av aliskiren tillsammans med ACE-hämmare eller ARB har, i en observationsstudie efter försäljningsgodkännande, associerats med en ökad risk för angioödem. Mekanismen för denna effekt har inte fastställts. I allmänhet rekommenderas inte dubbel blockad av RAAS genom att kombinera aliskiren med en ACE-hämmare eller en ARB (se avsnitt ”Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)” och även avsnitt 4.5 och 4.8).

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med anlag för överkänslighet.

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om anafylaktiska reaktioner eller angioödem inträffar, ska behandling upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Patienterna bör informeras om att rapportera till läkare alla tecken som kan tyda på en allergisk reaktion, speciellt svårigheter i att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar eller tunga. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Pediatrik population

Aliskiren är ett substrat för *P-glykoprotein* (P-gp) och det finns en risk för överexponering av aliskiren hos barn med outvecklat P-gp läkemedelstransportsystem. Den ålder vid vilken transportsystemet är färdigutvecklat kan inte fastställas (se avsnitt 5.2 och 5.3). Därför är Rasilez kontraindicerat hos barn från födseln upp till 2 år och bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år (se avsnitt 4.2 och 4.3). Säkerhet och effekt för aliskiren för barn i åldern 6 till 17 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindikationer (se avsnitt 4.3)

Kraftiga hämmare av P-gp

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Inte rekommenderat

Fruktjuice och drycker som innehåller växtextrakt

Intag av fruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidigt intag av grapefruktjuice med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Samtidigt intag av apelsin- eller äppeljuice med aliskiren 150 mg resulterade i en 62 % respektive 63 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med innehållsämnen i fruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför ska fruktjuice inte tas tillsammans med aliskiren, på grund av risken för terapivikt. Effekten på absorptionen av aliskiren hos drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer) har inte undersökts. Däremot är föreningar som potentiellt hämmar organiskt anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren vanligt förekommande i frukt, grönsaker

och många andra vegetabiliska produkter. Därför bör drycker som innehåller växtextrakt, inklusive örtteer, inte tas tillsammans med aliskiren (se avsnitt 4.2).

Dubbel blockad av RAAS med aliskiren, ARB eller ACE-hämmare

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Vid samtidig användning krävs försiktighet

Interaktioner med P-gp

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren (se avsnitt 5.2). Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnad-till-plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig administrering av dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig rekommenderas rutinövervakning av kaliumnivåer.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

NSAID kan minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling med aliskiren och NSAID resultera i ytterligare försämrade njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av aliskiren med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Furosemid och torasemid

Oral administrering av aliskiren samtidigt med furosemid hade ingen effekt på aliskirens farmakokinetik men minskade exponeringen för furosemid med 20-30 % (aliskirens effekt på intramuskulärt eller intravenöst administrerat furosemid har inte studerats). Efter upprepede doser furosemid (60 mg/dag) givet tillsammans med aliskiren (300 mg/dag) till patienter med hjärtsvikt minskade natriumutsöndringen i urinen och urinvolymen under de första 4 timmarna med 31 % respektive 24 % jämfört med enbart furosemidbehandling. Medelvikten hos patienter som behandlades med furosemid och samtidigt 300 mg aliskiren (84,6 kg) var högre än vikten hos patienter som behandlades enbart med furosemid (83,4 kg). När furosemid administrerades samtidigt med aliskiren 150 mg/dag noterades mindre förändringar i furosemids farmakokinetik och effekt.

Den kliniska data som finns tillgänglig tyder inte på att högre doser av torasemid användes efter samtidig administrering med aliskiren. Renal utsöndring av torasemid är känd för att medieras av organiska anjontransportörer (AOTs). Aliskiren elimineras till en liten del renalt och endast 0,6% av dosen aliskiren kan återfinnas i urinen efter oral administrering (se avsnitt 5.2). Eftersom aliskiren har visat sig vara ett substrat för den organiska, anjontransporterande polypeptiden 1A2 (OATP1A2) (se avsnitt "Organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare) nedan) kan aliskiren potentiellt sett minska exponeringen av torasemid i plasma genom att störa absorptionsprocessen.

Övervakning av furosemids eller torasemids effekt vid behandlingsstart och vid justering av furosemid-, torasemid- eller aliskirenterapin rekommenderas därför hos patienter som behandlas med både aliskiren och oralt furosemid eller torasemid för att undvika förändringar i extracellulär vätskevolym och eventuellt situationer med övermängd av vätska (se avsnitt 4.4).

Warfarin

Aliskiren effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

Födointag

Även om måltider (med ett lågt eller högt fettinnehåll) har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt, har effekten av aliskiren visats vara jämförbar antingen vid intag med en lätt måltid eller utan måltid (se avsnitt 4.2). Tillgängliga kliniska data tyder inte på en additiv effekt av olika typer av livsmedel och/eller drycker. Däremot har inte risken för minskad biotillgänglighet av aliskiren på grund av additiv effekt studerats och kan därför inte uteslutas.

Farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel

Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner har identifierats.

Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) ledde till förändrade C_{max} - eller AUC-värden för Rasilez om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och C_{max} -värdena för Rasilez vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av Rasilez hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för Rasilez eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.

Rasilez kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.

CYP450-interaktioner

Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A. Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymerna. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmar P-gp (se andra P-gp referenser i avsnitt 4.5).

Substrat för eller svaga hämmare av P-gp

Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %. Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för Rasilez biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för Rasilez.

Hämmare av organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare)

Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid

samtidig administrering (se avsnitt ”Fruktjuice och drycker som innehåller växtextrakt” ovan).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råtta eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAAS har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på RAAS ska aliskiren inte användas under första trimestern av graviditeten eller av kvinnor som planerar graviditet och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3). Vid förskrivning av läkemedel som verkar på RAAS till kvinnor i fertil ålder bör läkaren informera om de potentiella riskerna med detta läkemedel under graviditet. Om graviditet upptäcks under behandlingens gång bör behandlingen sättas ut.

Amning

Det är okänt om aliskiren/metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos diande råttor. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Aliskiren bör inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rasilez har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner måste hänsyn tas till att yrsel eller dåsighet emellanåt kan uppträda när man tar Rasilez.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar inkluderar överkänslighetsreaktion och angioödem, som har rapporterats efter godkännandet för marknadsföring och kan förekomma i sällsynta fall (färre än 1 fall per 1 000 patienter). Den vanligaste biverkningen är diarré.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Säkerheten hos aliskiren har studerats hos fler än 7 800 patienter, varav fler än 2 300 har behandlats i över 6 månader och fler än 1 200 i över 1 år. Biverkningarna är indelade enligt följande konvention om frekvens, de vanligaste först: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1

Immunsystemet	Sällsynta:	Anafylaktiska reaktioner, överkänslighetsreaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga:	Yrsel
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens	Vertigo
Hjärtat	Mindre vanliga:	Hjärtklappning, perifert ödem
Blodkärl	Mindre vanliga:	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga:	Hosta
	Ingen känd frekvens:	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga:	Diarré
	Ingen känd frekvens:	Illamående, kräkningar
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens:	Leverpåverkan*, gulsot, hepatit, leversvikt**
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga:	Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner, utslag, pruritus, urtikari
	Sällsynta:	Angioödem, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga:	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Undersökningar	Vanliga:	Hyperkalemi
	Mindre vanliga:	Förhöjt leverenzym
	Sällsynta:	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, förhöjt kreatinin
	Ingen känd frekvens:	Hyponatremi

*Enstaka fall av leverpåverkan med kliniska symtom och labprover som visar på en markant leverfunktionsnedsättning.

**Inklusive ett fall av ”fulminant leversvikt” rapporterad efter marknadsföring, för vilket ett orsakssamband med aliskiren inte kan uteslutas.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem

I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning. Ett antal av dessa patienter hade tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Efter marknadsföringsgodkännandet, har fall av angioödem och angioödem-liknande reaktioner rapporterats när aliskiren administrerats tillsammans med ACE-hämmare eller ARB.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.4).

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Nedsatt njurfunktion

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd

I kontrollerade kliniska prövningar med aliskiren var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laboratorieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade Rasilez inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fastetriglycerider, fasteglukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit

Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter utsatte behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensinsystemet, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium

Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Pediatrik population

Säkerheten hos aliskiren har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, 8-veckors studie, med 267 hypertensiva patienter i åldern 6-17 år, mestadels överviktiga/obesa, följt av en förlängningsstudie som inkluderar 208 patienter behandlade i 52 veckor. En ytterligare 52 till 104 veckor lång, icke-interventionell, observationell förlängningsstudie med 106 patienter (ingen studiebehandling administrerad) genomfördes med målsättningen att utvärdera långtidssäkerhet med avseende på tillväxt och utveckling hos barn i åldern 6-17 år med hypertension (primär eller sekundär) vid kärnstudiens utgångspunkt och som tidigare behandlats med aliskiren.

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn var i allmänhet liknande de som ses hos hypertensiva vuxna. Inga övergripande kliniskt relevanta negativa effekter observerades hos pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år efter behandling med aliskiren upp till ett år baserat på fysisk utveckling, undersökt hos patienter med primär eller sekundär hypertension, samt neurokognitiv utveckling undersökt endast hos patienter med sekundär hypertension (19 patienter: 9 som tidigare behandlats med aliskiren och 10 som tidigare behandlats med enalapril) (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns begränsade data om överdosering på människa. Det vanligaste tecknet på överdosering torde vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

Behandling

Om symtomatisk hypotoni skulle inträffa bör stödjande behandling insättas.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel som påverkar renin-angiotensinsystemet; renin-hämmare, ATC-kod C09XA02

Verkningsmekanism

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Farmakodynamisk effekt

Genom hämning av enzymet renin hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedel som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva medel. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Klinisk effekt och säkerhet

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Aliskiren har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av aliskiren i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva medel, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte Rasilez 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 14,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där aliskiren har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumflödeshämmaren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Aliskiren inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid. Hos patienter som inte svarade tillräckligt på 5 mg av kalciumflödeshämmaren amlodipin sågs en blodtryckssänkande effekt vid tillägg av aliskiren 150 mg som liknade den som uppnåddes genom att öka amlodipindosen till 10 mg. Lägre frekvens av ödem sågs dock (2,1 % för aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg, jämfört med 11,2 % för amlodipin 10 mg).

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor

med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid valda doser och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva äldre (≥ 65 år) och gamla patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter. I en poolad analys av effekt- och säkerhetsdata från kliniska studier som pågått i upp till 12 månader var det ingen statistik signifikant skillnad i blodtryckssänkning mellan aliskiren 300 mg och aliskiren 150 mg hos äldre patienter (≥ 65 år).

Hos överviktiga hyperteniker, som inte svarade tillräckligt på hydroklortiazid 25 mg, gav tilläggsbehandling med 300 mg aliskiren en ytterligare blodtryckssänkning, som var jämförbar med tilläggsbehandling med irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvensen har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med aliskiren ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (< 1 %) vid kombinationsbehandling med andra antihypertensiva medel. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, gav inte tillägg av aliskiren till en standardbehandling någon fördel jämfört med placebo, med avseende på ventrikulär re-modellering, bedömd främst av slutlig, systolisk vänsterkammarmvolymer.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivande vid plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Emellertid, hos patienter som får aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotension och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR < 60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. De finala studieresultaten indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,097 till förmån för placebo (95,4 %-igt konfidensintervall: 0,987, 1,218, 2-sidigt $p=0,0787$). Dessutom, observerades en ökad förekomst av biverkningar med aliskiren jämfört med placebo (38,2 % mot 30,3 %). Mer specifikt sågs en ökad förekomst av nedsatt njurfunktion (14,5 % mot 12,4 %), hyperkalemi (39,1 % mot 29,0 %), händelser relaterade till hypotension (19,9 % mot 16,3 %) och stroke (adjudikerat effektmått) (3,4 % mot 2,7 %). Den ökande förekomsten av stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Aliskiren 150 mg (ökat till 300 mg om tolererat) tillagt till standardbehandling utvärderades i en dubbelblind placebokontrollerad randomiserad studie på 1 639 patienter med nedsatt

vänsterkammerfraktion som var inlagda på sjukhus för en episod av akut hjärtsvikt (NYHA klass III-IV) och som var hemodynamiskt stabila vid studiestart. Den primära effektvariabeln var kardiovaskulär död eller återinläggning på sjukhus pga hjärtsvikt inom 6 månader. Sekundära effektvariabler utvärderades inom 12 månader.

Studien visade inte någon nytta för aliskiren i tillägg till standardbehandling vid akut hjärtsvikt med en ökad risk för kardiovaskulära händelser hos patienter med diabetes mellitus. Studieresultat visade en icke-signifikant effekt för aliskiren med en riskkvot på 0,92 (95 %-igt konfidensintervall: 0,76-1,12, $p=0,41$, aliskiren jämfört med placebo). Skillnader i behandlingseffekt på totalmortalitet inom 12 månader rapporterades för aliskiren beroende på förekomst av diabetes mellitus. I subgruppen med patienter med diabetes mellitus var riskkvoten 1,64 till fördel för placebo (95 %-igt konfidensintervall: 1,15-2,33) medan riskkvoten i subgruppen med patienter med diabetes var 0,69 till fördel för aliskiren (95 %-igt konfidensintervall: 0,50-0,94); p -värde för interaktion = 0,0003. En ökad incidens av hyperkalemi (20,9 % jämfört med 17,5 %), nedsatt njurfunktion/njursvikt (16,6 % jämfört med 12,1 %) och hypotension (17,1 % jämfört med 12,6 %) observerades i aliskirengruppen jämfört med placebo och var högre hos patienter med diabetes.

Aliskiren utvärderades med avseende på kardiovaskulär mortalitet och morbiditetsvinst i en dubbelblind aktivt kontrollerad randomiserad studie hos 7.064 patienter med kroniskt hjärtsvikt och minskad vänsterkammarejektionsfraktion, varav 62% hade högt blodtryck i anamnesen. Primärt effektmått var det sammantagna resultatet avseende kardiovaskulär död och första sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt.

I denna studie jämfördes aliskiren vid en måldos på 300 mg med enalapril vid en måldos på 20 mg som tillägg till standardbehandling, vilket innebar en beta-blockerare (och en mineralkortikoidreceptor- antagonist hos 37% av patienterna) och ett diuretikum vid behov. Studien utvärderade också kombinationen av aliskiren och enalapril. Genomsnittlig uppföljningstid var 3,5 år. Det slutliga resultatet av studien kunde inte statistiskt påvisa att aliskiren inte var sämre än enalapril (non inferior) med avseende på det primära effektmåttet, men det var i princip ingen skillnad i de observerade incidenserna mellan aliskiren och enalapril (riskkvot på 0,99 med 95% konfidensintervall på 0,90- 1,10). Det fanns ingen signifikant fördel med att addera aliskiren till enalapril (primärt effektmått: riskkvot på 0,93 med 95% konfidensintervall: 0,85-1,03; $p = 0,1724$, kombinationen jämfört med enalapril ensamt). Behandlingseffekterna var likartade hos patienter med diabetes och njurinsufficiens. Det var ingen signifikant skillnad på förekomsten av adjudikerad stroke mellan aliskirengruppen och enalaprilgruppen (4,4% mot 4,0%, riskkvot 1,12, 95% konfidensintervall 0,848, 1,485) eller mellan kombinationsgruppen och enalaprilgrupper (3,7% mot 4,0%; riskkvot 0,93, 95% konfidensintervall 0,697, 1,251). Förekomsten av biverkningar tenderade att vara högre hos patienter med diabetes eller med GFR <60 ml/min/1,73 m² eller med åldern ≥ 65 år; det fanns dock ingen skillnad mellan patienter som behandlades med aliskiren och de som behandlades med enalapril.

Förekomsten av vissa biverkningar var likartad i aliskirengruppen och enalaprilgrupper medan det fanns en ökad förekomst av biverkningar med kombinationen av aliskiren och enalapril: hyperkalemi (21,4%, 13,2% och 15,9% för kombinationen, aliskiren respektive enalapril); nedsatt njurfunktion/njursvikt (23,2%, 17,4% och 18,7%) och hypotensionsrelaterade händelser (27,0%, 22,3% och 22,4%).

Det var en statistiskt signifikant ökad förekomst av synkope med kombinationen av aliskiren och enalapril jämfört med enalapril i den totala populationen (4,2% mot 2,8%, RR 1,51, 95% konfidensintervall 1,11- 2,05) och i subgrupperna NYHA I/II (4,8% mot 3,0%; RR 1,62, 95% konfidensintervall 1,14- 2,29).

Förekomsten av förmaksflimmer var 11,1%, 13,3% och 11,0% i kombinationsgruppen, aliskirengruppen respektive enalaprilgrupper.

Statistiskt signifikant högre incidenter vid förekomst av hjärtsvikt och ischemisk stroke för aliskiren hittades jämfört med enalapril hos patienter med NYHA I/II med hypertoni och vid förekomst av kronisk hjärtsvikt och ventrikulära extraslag hos patienter med NYHA III/IV med hypertoni. För

kombinationen av aliskiren och enalapril var det statistiskt signifikanta skillnader i graden av instabil angina jämfört med enalapril.

Inga kliniskt relevanta skillnader i effekt eller säkerhetsresultat observerades hos subpopulationen hos äldre patienter med högt blodtryck och kroniskt hjärtsvikt klass I-II i anamnesen jämfört med den totala studiepopulationen.

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

Pediatrik population

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, 8-veckors studie, med aliskiren i monoterapi (3 dosgrupper efter viktkategori ≥ 20 kg till < 50 kg; ≥ 50 kg till < 80 kg; ≥ 80 kg till ≤ 150 kg]: låg 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; medel 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; och hög dos 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], med ett brett dosförhållande mellan låg, medel och hög dosgrupper [1:6:24]) hos 267 pediatrika hypertensiva patienter i åldern 6-17 år, mestadels överviktiga/obesa, sänkte aliskiren blodtryck mätt på mottagning och ambulatoriskt blodtryck på ett dosberoende sätt under den initiala 4-veckors dosbestämmande fasen av studien (fas 1). I den efterföljande 4-veckors randomiserade utsättningsfasen av studien (fas 2), överlappade dock effekten av aliskiren med effekterna som observerats hos patienter som bytte till placebo i samtliga dosgrupper (låg, $p = 0,8894$, medel, $p = 0,9511$, hög, $p = 0,0563$). Den genomsnittliga skillnaden mellan aliskiren och placebo för de låga och medelhöga dosgrupperna var $< 0,2$ mmHg. Behandlingen med aliskiren tolererades väl i denna studie.

Denna studie förlängdes med en 52-veckors, dubbelblind, randomiserad studie för att utvärdera säkerhet, tolerabilitet och effekt hos aliskiren jämfört med enalapril hos 208 pediatrika hypertensiva patienter i åldern 6 till 17 år (vid studiestart i den tidigare studien). Startdosen i respektive grupp tilldelades utifrån vikt i tre grupper: ≥ 20 till < 50 kg, ≥ 50 till < 80 kg, och ≥ 80 till ≤ 150 kg. Startdoserna för aliskiren var 37,5/75/150 mg i den låga, medelhöga respektive höga viktgruppen. Startdosen för enalapril var 2,5/5/10 mg i den låga, medelhöga respektive höga viktgruppen. Upptitrering av respektive studieläkemedelsdos till nästa högre viktbaserade dosnivån var tillåtet genom att dubbla dosen med var och en av de två tillåtna dositreringarna upp till 600 mg (högsta studerade dosen hos vuxna) för aliskiren och 40 mg för enalapril i viktgruppen ≥ 80 till ≤ 150 kg, om det är medicinskt nödvändigt för att reglera medelsystoliskt blodtryck i sittande (dvs. msSBP bör vara lägre än den 90:e percentilen för ålder, kön och längd). Sammantaget var den genomsnittliga åldern hos patienterna 11,8 år med 48,6% av patienterna i åldersgruppen 6-11 år och 51,4% i åldersgruppen 12-17 år. Medelvikten var 68,0 kg där 57,7% av patienterna hade BMI större än eller lika med den 95:e percentilen för ålder och kön. Vid slutet av denna uppföljningsstudie var förändringarna i msSBP från studiestart liknande den för aliskiren jämfört med enalapril (-7,63 mmHg jämfört med -7,94 mmHg) i den fullständiga analysserien. De signifikanta non-inferiority testresultaten bibehölls emellertid inte när analysen utfördes på per protokoll-gruppen där förändringen av minsta kvadratmedelvärde av msSBP från utgångsvärdet var -7,84 mmHg med aliskiren respektive -9,04 mmHg med enalapril. Eftersom det dessutom är möjligt titrera upp, om det är medicinskt nödvändigt för att kontrollera msSBP, kan inga slutsatser dras om lämplig dosering av aliskiren hos patienter i åldern 6 till 17 år.

Efter den första förlängningsstudien på 52 veckor skrevs lämpade manliga och kvinnliga pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år med primär eller sekundär hypertension in i en 52 till 104 veckor lång icke-interventionell observationell förlängningsstudie utan behandling som utformats för att utvärdera långsiktig tidstillväxt och utveckling via mätningar av längd och vikt, med tillägg av utvärderingar av neurokognitiv funktion och njurfunktion som uppföljningsåtgärder och som endast genomfördes hos patienter med sekundär hypertension (19 patienter: 9 som tidigare behandlats med aliskiren och 10 som tidigare behandlats med enalapril).

Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader på genomsnittlig förändring av vikt, längd eller BMI

mellan behandlingsgrupperna från utgångsvärdet till långtidsbesök 18 (vecka 104) (primär analys).

Hos patienter efter 104 veckor (vid långtidsbesök 19 [vecka 156]) sågs minskningar i minsta kvadratmedelvärdet från utgångsvärdet med avseende på vikt och BMI i båda behandlingsgrupperna, med en något större minskning i gruppen som behandlades med aliskiren jämfört med gruppen som behandlades med enalapril.

Det sågs en större genomsnittlig ökning av minsta kvadratmedelvärde från utgångsvärdet med avseende på längd efter 104 veckor (vid långtidsbesök 19 [vecka 156], patienter med sekundär hypertension) jämfört med ökningen som observerades efter 52 veckor (vid långtidsbesök 18 [vecka 04], patienter med primär hypertension), vilket är vad som kan förväntas hos dessa växande pediatrika patienter.

Resultaten av de neurokognitiva bedömningarna visade viss förbättring i de flesta testpoängar utan meningsfull skillnad mellan behandlingsgrupperna.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för aliskiren för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Vid steady state, minskar måltider med lågt fettinnehåll C_{max} med 76 % och AUC_{0-12h} med 67 % bland hypertoni-patienter. Effekten av aliskiren har dock visats vara jämförbar antingen vid intag med en lätt måltid eller vid fastande. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång om dagen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Transportörer

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism

Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittligt plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet/ icke-linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en 2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max} . Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad. De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Egenskaper hos patienterna

Aliskiren är effektivt vid behandling en gång om dagen av vuxna hypertoniker, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

Nedsatt njurfunktion

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Aliskiren rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till svårt nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter 65 år och äldre

AUC är 50 % högre hos äldre patienter (> 65 år) än hos yngre försökspersoner. Kön, vikt och etniskt ursprung har ingen klinisk relevant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren.

Pediatrik population

I en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva pediatrika patienter i åldrarna 6 till 17 år som gavs dagliga doser aliskiren 2 mg/kg eller 6 mg/kg administrerade som granulat (3,125 mg/tablett), var de farmakokinetiska parametrarna likvärdiga de som sågs hos vuxna. Resultatet av denna studie tyder inte på att ålder, kroppsvikt eller kön har någon signifikant effekt på systemisk exponering av aliskiren (se avsnitt 4.2).

I en randomiserad, dubbelblind, 8-veckors studie, med aliskiren i monoterapi, hos 267 pediatrika hypertoniker i åldern 6-17 år, mestadels överviktiga/obesa, var fastande dalkoncentrationer av aliskiren vid dag 28 jämförbara med de värden man observerat i andra studier på både vuxna och barn som använt liknande doser aliskiren (se avsnitt 5.1).

Resultat från en in vitro MDR1 studie på human vävnad visade på ett ålders- och vävnadsberoende mönster vid utvecklingen av MDR1 (P-gp) transportören. En stor interindividuell variabilitet i nivåer av mRNA-uttryck observerades (upp till 600 gånger). Uttrycket av MDR1 mRNA i levern var statistiskt signifikant lägre i prover från foster, nyfödda barn och spädbarn upp till 23 månader.

Den ålder vid vilken transportörsystemet är färdigtvecklat kan inte fastställas. Det finns en risk för överexponering av aliskiren hos barn med outvecklat MDR1 (P-gp)-system (se avsnitt ”Transportörer” ovan och avsnitt 4.2, 4.4 och 5.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende säkerhetsfarmakologi med aliskiren avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokala (mag-tarmkanalen) retningsförmågan eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

Ingen karcinogenicitet har upptäckts hos aliskiren i en 2-årsstudie på råtta och i en 6-månaders studie på transgen mus. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cecal adenokarcinom har noterats hos råtta vid en dos om 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta.

Även om aliskiren har en känd lokal (mag-tarmkanalen) retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människa vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råtta.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag på råtta eller 100 mg/kg/dag på kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkade hos råtta vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna på råtta och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Juvenila djurstudier

I en juvenil toxicitetsstudie hos 8 dagar gamla råttor var aliskiren vid administrering 100 mg/kg/dag och 300 mg/kg/dag (2,3 och 6,8 gånger maximal rekommenderad human dos) associerat med hög mortalitet och svår morbiditet. I en annan juvenil toxicitetsstudie hos 14 dagar gamla råttor var aliskiren vid administrering 300 mg/kg/dag (8,5 gånger maximal rekommenderad human dos) associerat med fördröjd mortalitet. Systemisk exponering av aliskiren hos 8 dagar gamla råttor var >400 gånger högre än hos vuxna råttor. Resultat från en mekanistisk studie visade att MDR1 (P-gp) genuttryck hos juvenila råttor var signifikant lägre jämfört med vuxna råttor. Den ökade exponeringen för aliskiren hos juvenila råttor verkar främst bero på bristande mognad av P-gp i mag-tarmkanalen. Det finns därför risk för överexponering av aliskiren hos pediatrika patienter med outvecklat MDR1 transportsystem (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Krospovidon, typ A
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon, K-30
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Hypromellos, typ 2910 (3 mPa·s)
Makrogol 4000
Talk
Svart järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter

Blistarförpackningar i PVC/Polyklortrifluoreten (PCTFE) – Aluminium:
Enhetsförpackningar innehållande 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.
Enhetsförpackningar innehållande 56x1 tabletter i perforerade endosblister.
Multiförpackningar innehållande 280 (20x14) tabletter.
Multiförpackningar innehållande 98 (2x49x1) tabletter i perforerade endosblister.

Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter

Blistarförpackningar i PVC/Polyklortrifluoreten (PCTFE) – Aluminium:
Enhetsförpackningar innehållande 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.
Enhetsförpackningar innehållande 56x1 tabletter i perforerade endosblister.
Multiförpackningar innehållande 280 (20x14) tabletter.
Multiförpackningar innehållande 98 (2x49x1) tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 augusti 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receiptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter
aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasilez 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

BLISTER (KALENDER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter
aliskiren

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noden Pharma DAC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter
aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter. Del av multipack. Får ej säljas separat.
49 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multipack. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/405/029	98 filmdragerade tabletter (2x49 x1)
EU/1/07/405/030	280 filmdragerade tabletter (20x14)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasilez 150 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX) MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter
aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack: 280 (20 förpackningar med 14) filmdragerade tabletter
Multipack: 98 (2 förpackningar med 49 x 1) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT

LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasilez 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter
aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/405/031	14 filmdragerade tabletter
EU/1/07/405/032	28 filmdragerade tabletter
EU/1/07/405/033	30 filmdragerade tabletter
EU/1/07/405/034	50 filmdragerade tabletter
EU/1/07/405/035	56 filmdragerade tabletter
EU/1/07/405/036	56 x1 filmdragerade tabletter
EU/1/07/405/037	90 filmdragerade tabletter
EU/1/07/405/038	98 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasilez 300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

BLISTER (KALENDER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter
aliskiren

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noden Pharma DAC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter
aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter. Del av multipack.. Får ej säljas separat.
49 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multipack. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT

LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasilez 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX) MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter
aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack: 280 (20 förpackningar med 14) filmdragerade tabletter
Multipack: 98 (2 förpackningar med 49 x 1) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT

LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasilez 300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter

Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter

Aliskiren

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rasilez är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rasilez
3. Hur du tar Rasilez
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rasilez ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rasilez är och vad det används för

Detta läkemedel innehåller en aktiv substans vid namn aliskiren. Aliskiren tillhör en läkemedelsklass som kallas reninhämmare. Reninhämmare minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av, och blodtrycket sänks.

Detta läkemedel hjälper till att sänka högt blodtryck hos vuxna patienter. Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och blodkärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna skadas och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för att få dessa sjukdomar.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rasilez

Ta inte Rasilez

- om du är allergisk mot aliskiren eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk, fråga läkare om råd.
- om du har haft följande former av angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga):
 - angioödem när du tar aliskiren
 - ärftligt angioödem
 - angioödem utan känd orsak.
- under de sista sex månaderna av graviditeten eller om du ammar, se ”Graviditet och amning”.
- om du tar ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning eller för andra åkommor, t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit), itrakonazol (ett läkemedel som används för att behandla svampinfektioner) eller kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytmen).
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med någon av följande läkemedelsgrupper som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” t. ex. enalapril, lisinopril, ramipril.eller
 - en ”angiotensin II-receptorblockerare” t.ex. valsartan, telmisartan, irbesartan.

- om patienten är yngre än 2 år.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Rasilez:

- om du tar diuretikum (en typ av läkemedel som också kallas för "vattendrivande" tablett, som ökar mängden urin du producerar).
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" t.ex. enalapril, lisinopril, ramipril.eller
 - en "angiotensin II-receptorblockerare" t.ex. valsartan, telmisartan, irbesartan.
- om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att noggrant beakta om detta läkemedel är lämpligt för dig och kan vilja monitorera dig noggrant.
- om du redan har upplevt angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga). Sluta ta detta läkemedel om detta händer och kontakta din läkare.
- om du har njurartärstenos (förträngning av blodkärlen som leder blod till en eller båda njurarna).
- om du har allvarlig hjärtsvikt (en typ av hjärtsjukdom där hjärtat inte kan pumpa runt tillräckligt med blod i kroppen).

Om du har svår och ihållande diarré ska du sluta ta Rasilez.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även avsnitt "Ta inte Rasilez".

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas hos barn från födseln upp till 2 år. Det bör inte användas hos barn från 2 år upp till 6 år och är inte rekommenderat för användning hos barn och ungdomar från 6 år upp till 18 års ålder. Detta på grund av att säkerheten och fördelarna med det här läkemedlet ännu inte är kända för denna patientgrupp.

Äldre personer

Den vanliga rekommenderade startdosen med aliskiren för äldre patienter är 150 mg. Hos majoriteten av patienter som är 65 år eller äldre, visade en dos på 300 mg Rasilez inte på någon ytterligare fördel avseende sänkt blodtrycket jämfört med en dos på 150 mg.

Andra läkemedel och Rasilez

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar någon av följande läkemedel:

- läkemedel som ökar mängden kalium i ditt blod. Dessa inkluderar kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott.
- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller "vattendrivande" tablett, som används för att öka mängden urin du producerar.
- en "angiotensin II-receptorblockerare" eller en ACE-hämmare (se avsnitten "Ta inte Rasilez" och "Varningar och försiktighet").
- ketokonazol, ett läkemedel som används för att behandla svampinfektioner.
- verapamil, ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller för behandling av angina pectoris.
- vissa typer av smärtstillande medel som kallas icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Rasilez med mat och dryck

Du ska ta detta läkemedel antingen tillsammans med eller utan en lätt måltid en gång om dagen, helst

vid samma tidpunkt varje dag. Du ska undvika att ta detta läkemedel tillsammans med fruktjuice och/eller drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer) eftersom dessa kan orsaka en minskning av läkemedlets effekt.

Graviditet och amning

Graviditet

Ta inte detta läkemedel om du är gravid (se avsnitt ”Ta inte Rasilez”). Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel, sluta omedelbart och tala med din läkare. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta detta läkemedel före graviditet och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig istället för detta läkemedel. Det är inte rekommenderat i början av graviditeten, och ska inte användas under de sista 6 månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Detta läkemedel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan få dig att känna dig yr, vilket kan påverka din förmåga att koncentrera dig. Innan du kör ett fordon, använder verktyg eller maskiner eller deltar i andra aktiviteter som kräver koncentration bör du veta hur du reagerar på detta läkemedel.

3. Hur du tar Rasilez

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Människor med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök även om du känner dig bra.

Vanlig startdos är en tablett om 150 mg en gång om dagen. Den blodtryckssänkande effekten kommer inom två veckor efter påbörjad behandling.

Äldre personer

Den vanliga rekommenderade startdosen med aliskiren för äldre patienter som är 65 år eller äldre är 150 mg. Hos majoriteten av patienter som är 65 år eller äldre visade en dos på 300 mg Rasilez inte på ytterligare fördel med sänkt blodtryck jämfört med en dos på 150 mg.

Beroende på hur du svarar på behandlingen kan läkaren ordinera en högre dos, en tablett om 300 mg en gång om dagen. Läkaren kan ordinera detta läkemedel i kombination med andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck.

Administreringsätt

Svälj tabletten hel med lite vatten. Du ska ta detta läkemedel alltid tillsammans med eller alltid utan mat en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du bör införa ett dagligt schema för att ta läkemedlet på samma sätt varje dag och på en regelbunden lämplig tid i förhållande till tidpunkten för dina måltider. Du ska undvika att ta detta läkemedel tillsammans med fruktjuice och/eller drycker som innehåller växtextrakt (inklusive örtteer). Under din behandling kan läkaren justera din dos beroende på ditt blodtryckssvar.

Om du har tagit för stor mängd av Rasilez

Om du av misstag har tagit för många tabletter av detta läkemedel, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Rasilez

Om du glömmet att ta en dos av detta läkemedel, ta tablettens så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, ta bara nästa dos i vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga (ingen känd frekvens):

Ett fåtal patienter har upplevt dessa biverkningar. **Om något av följande inträffar, tala omedelbart med din läkare:**

- Allvarliga allergiska reaktioner med symtom som utslag, klåda, svullnad av ansikte och läppar eller tunga, svårigheter att andas, yrsel.

Möjliga biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer): Diarré, ledsmärta (artralgi), hög nivå av kalium i blodet, yrsel.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer): Hudutslag (detta kan också vara ett tecken på allergiska reaktioner eller angioödem – se "Sällsynta" biverkningar nedan), njurproblem inklusive akut njursvikt (kraftig urinminskning), svullnad av händer, vristar eller fötter (perifera ödem), allvarliga hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolys och/eller slemhinnereaktioner i munnen – rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber), lågt blodtryck, hjärtklappning, hosta, klåda, kliande utslag (urtikaria), ökning av leverenzymerna.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer): förhöjd nivå av kreatinin i blodet, låg nivå av hemoglobin i blodet (anemi), låg nivå av röda blodceller, röda utslag (erytem).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): snurrande känsla, låg nivå av natrium i blodet, andnöd, illamående, kräkningar, tecken på leverpåverkan (illamående, minskad aptit, mörkfärgad urin eller gulfärgad hud och ögon).

Om några av biverkningarna påverkar dig allvarligt, tala med din läkare. Du kan behöva sluta ta Rasilez.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rasilez ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är aliskiren (som hemifumarat).

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter

- En tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).
Övriga innehållsämnen är krospovidon typ A, hypromellos typ 2910 (3 mPa·s), magnesiumstearat, makrogol 4000, mikrokristallin cellulosa, povidon K-30, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, titandioxid (E 171), svart järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172).

Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter

- En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat). Övriga innehållsämnen är krospovidon typ A, hypromellos typ 2910 (3 mPa·s), magnesiumstearat, makrogol 4000, mikrokristallin cellulosa, povidon K-30, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, titandioxid (E 171), svart järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter är ljusst rosa, välvda, runda tabletter, präglade med "IL" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter är ljusst röda, välvda, ovala tabletter, präglade med "IU" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasilez 150 mg filmdragerade tabletter finns i följande förpackningar:

- Enhetsförpackningar innehållande 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter
- Enhetsförpackningar innehållande 56x1 tabletter i perforerade endosblister
- Multiförpackningar innehållande 280 (20x14) tabletter
- Multiförpackningar innehållande 98 (2x49x1) tabletter i perforerade endosblister

Rasilez 300 mg filmdragerade tabletter finns i följande förpackningar:

- Enhetsförpackningar innehållande 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter
- Enhetsförpackningar innehållande 56x1 tabletter i perforerade endosblister
- Multiförpackningar innehållande 280 (20x14) tabletter
- Multiförpackningar innehållande 98 (2x49x1) tabletter i perforerade endosblister

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast 02/2023

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>