

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat).

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbleik, kringlótt tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „IL“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósrauð, sporöskjulaga tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „IU“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rasilez er 150 mg einu sinni á sólarhring. Hjá þeim sjúklingum sem ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi, má auka skammtinn í 300 mg einu sinni á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan tveggja vikna (85-90%) frá því meðferð með 150 mg einu sinni á sólarhring hefst.

Rasilez má nota eitt sér eða ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum en þó ekki með ACE (angiotensin converting enzyme) hemlum eða angiotensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er ráðlagt að nota aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m²).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

Börn

Ekki má nota Rasilez handa börnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri.

Rasilez er ekki ætlað börnum á aldrinum 2 ára fram að 6 ára vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi vegna möguleika á of mikilli útsetningu fyrir aliskiren (sjá kafla 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3).

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Rasilez

hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Rasilez er ekki ætlað til notkunar hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni. Rasilez á að taka einu sinni á sólarhring, annaðhvort alltaf með mat eða aldrei með mat, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Sjúklingar ættu að koma sér upp hentugu daglegu skipulagi varðandi inntöku lyfsins og viðhalda sama tíma á milli inntöku og fæðuneyslu. Forðast skal samhliða inntöku með ávaxtasafa og/eða drykkjum sem innihalda plöntuútdrætti (þar með talið jurtate) (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glykópróteinhemlar (P-gp), eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota Rasilez samhliða angíótensín breytiensímhamla (ACEI) eða angíótensín II viðtakablokka (ARB) hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).
- Börn frá fæðingu fram að 2 ára aldri (sjá kafla 4.2 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Rasilez (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association) (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með hjartabilun sem eru á meðferð með furosemíði eða torasemíði (sjá kafla 4.5).

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá blóðþrýstingslækkun, yfirliði, heilablóðfalli, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum, sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með því að gefa samhliða aliskiren og ACE-hemil eða angiotensín II viðtakablokka er þess vegna ekki ráðlögð. Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Hætta á lágþrýstingi með einkennum

Í eftirtöldum tilvikum getur komið fram lágþrýstingur með einkennum eftir að meðferð með aliskireni hefst:

- Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál eða sjúklingum með saltaskort (t.d. þeim sem eru á stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) eða
- Við samhliða notkun aliskirens og annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiotensín-aldósterónkerfið.

Leiðréttá skal minnkað blóðrúmmál eða saltaskort áður en meðferð með Rasilez hefst, eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis.

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum rannsóknum hefur aliskiren ekki verið rannsakað hjá háþrýstingssjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi $\geq 150 \mu\text{mól/l}$ eða $1,70 \text{ mg/dl}$ hjá konum og $\geq 177 \mu\text{mól/l}$ eða $2,00 \text{ mg/dl}$ hjá karlmönnum og/eða áætlaður $\text{GFR} < 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$), sögu um himnuskiljun, nýrungaheilkenni eða nýrnaæðaháþrýsting. Ekki er ráðlagt að nota það hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiotensín kerfið, skal gæta varúðar þegar aliskiren er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdómum, lifrarsjúkdómum, sykursýki eða nýrnasjúkdómum. Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Aukning kalíums í sermi hefur sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiotensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi.

Nýrnaslagæðarþrengsli

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun aliskirens hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli. Hins vegar er aukin hætta á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnaslagæðarþrengsli eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

Bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur

Eftir markaðssetningu hafa komið fram bráðafnæmisviðbrögð meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.8) hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (proti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka) (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg þegar aliskiren var notað samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum (sjá kafla 4.8).

Í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu lyfsins var notkun aliskirens samhliða ACE hemlum eða angiótensín viðtakablokkum tengd við aukna hættu á ofnæmisbjúg. Ekki hefur verið sýnt fram á hvernig þessi áhrif koma fram. Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með því að gefa samhliða aliskiren og ACE-hemil eða angiótensín II viðtakablokka er almennt ekki ráðlögð (sjá kafla „Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu“ hér að framan og einnig kafla 4.5 og 4.8).

Nauðsynlegt er að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með tilhneigingu til að fá ofnæmi.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram koma bráðafnæmisviðbrögð eða ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Sjúklingum skal ráðlagt að upplýsa lækinn um öll einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða, sérstaklega öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, þrota í andliti, útlimum, augum, vörum eða tungu. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opinn.

Börn

Aliskiren er hvarfefni *P-glykópróteins* (P-gp) og hugsanlegt er að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil hjá börnum með óþroskað P-gp flutningskerfi fyrir lyf. Ekki er hægt að ákvarða við hvaða aldur flutningskerfið verður þroskað (sjá kafla 5.2 og 5.3). Því má ekki nota Rasilez hjá börnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri og ekki á að nota það hjá börnum á aldrinum 2 ára fram að 6 ára (sjá kafla 4.2 og 4.3). Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun aliskirens hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Frábending við notkun (sjá kafla 4.3)

Öflugir P-gp hemlar

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C_{max} fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C_{max} 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Ávaxtasafi og drykkir sem innihalda plöntuútdrætti

Neysla ávaxtasafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á C_{max} fyrir aliskiren. Samhliða notkun greipaldinsafa með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Samhliða notkun appelsínusafa með aliskireni 150 mg olli 62% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun eplasafa með aliskireni 150 mg olli 63% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar innihaldsefna ávaxtasafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarþresti, skal ekki neyta ávaxtasafa með aliskireni. Áhrif drykkja sem innihalda plöntuútdrætti (þar með talið jurtate) á frásog aliskirens hafa ekki verið rannsökuð. Hins vegar er algengt að efni sem hugsanlega geta hamlað upptöku aliskirens, sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir, séu til staðar í ávöxtum, grænmeti og mörgum öðrum plöntuafurðum. Því skal ekki neyta drykkja sem innihalda plöntuútdrætti, þar með talið jurtate, samhliða aliskireni (sjá kafla 4.2).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með aliskireni, angiótensín II viðtakablokkum eða ACE-hemlum

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, heilablóðfalli, blóðkalíumlækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

P-gp milliverkanir

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.2). Rifampicin sem er hvati P-gp, minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þéttni milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búist er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, eða tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum rannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketoconazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), getur orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliðanotkun með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlagt að mæla þéttni kalíums reglulega.

Bólguelyðandi gigtarlyf (NSAID)

Bólguelyðandi gigtarlyf geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) getur aliskiren, notað samhliða bólguelyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða bólguelyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

Furosemíð og torasemíð

Samhliða inntaka aliskirens og furosemíðs hafði engin áhrif á lyfjahvörf aliskirens en dró úr útsetningu fyrir furosemíði um 20-30% (áhrif aliskirens á furosemíð sem gefið er í vöðva eða í bláæð hafa ekki verið rannsökuð). Eftir endurtekna skammta af furosemíði (60 mg/sólarhring) gefnu samhliða aliskireni (300 mg/sólarhring) hjá sjúklingum með hjartabilun, minnkaði útskilnaður natríums í þvagi um 31% og þvagrúmmál um 24%, á fyrstu 4 klukkustundunum, samanborið við furosemíð eitt sér. Meðalþyngd sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með furosemíði og 300 mg af aliskireni (84,6 kg) var meiri en þyngd sjúklinga sem fengu meðferð með furosemíði einu sér (83,4 kg). Minni breytingar á lyfjahvörfum og verkun furosemíðs komu fram þegar gefið var aliskiren 150 mg/sólarhring.

Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til þess að notaðir hafi verið stærri skammtar af torasemíði eftir samhliða notkun með aliskireni. Vitað er að útskilnaður torasemíðs um nýru stjórnað af flutningspróteinum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporters (OATs)). Aliskiren skilst að litlu leiti út um nýru og einungis 0,6% af skammti aliskirens koma fram í þvagi eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Vegna þess að sýnt hefur verið fram á að aliskiren er hvarfefni fyrir fjölpeptíðið 1A2 sem flytur lífrænar anjónir (OATP1A2) (sjá kaflann „Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir“ (OATP) hér fyrir neðan), er hins vegar hugsanlegt að aliskiren dragi úr útsetningu fyrir torasemíði í plasma með því að hafa áhrif á frásogsferilinn.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bæði aliskireni og furosemíði eða torasemíði til inntöku er því mælt með að fylgst sé með verkun furosemíðs eða torasemíðs, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, torasemíði eða aliskireni, til að koma í veg fyrir breytingar á rúmmáli utanfrumuvökva og hugsanlegar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload) (sjá kafla 4.4).

Warfarin

Áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins hafa ekki verið metin.

Milliverkanir við fæðu

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að máltíðir (fítusnauðar eða fíturíkar) dragi verulega úr frásogi aliskirens, var sýnt fram á að verkun aliskirens var svipuð hvort sem það var tekið með léttri máltíð eða án máltíðar (sjá kafla 4.2). Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til viðbótaráhrifa (additive effect) vegna mismunandi matartegunda og/eða drykkja. Hins vegar hefur hugsanleg minnkun á aðgengi aliskirens vegna þessara viðbótaráhrifa ekki verið rannsökuð og er því ekki hægt að útiloka hana.

Lyfjahvarfamilliverkanir við önnur lyf

Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknum eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hýdróklórtíazíð. Engar milliverkanir hafa komið fram.

Notkun aliskirens samhliða metformini (↓28%), amlodipini (↑29%) eða cimetidini (↑19%) orsakaði 20% til 30% breytingu á C_{max} eða AUC fyrir Rasilez. Þegar það var notað með atorvastatini, jókst AUC og C_{max} fyrir Rasilez, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun Rasilez hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, metformins eða amlodipins. Því þarf ekki að aðlaga skammta Rasilez eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.

Rasilez getur dregið lítillega úr aðgengi digoxins og verapamils.

CYP450 milliverkanir

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímunum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á almenna (systemic) útsetningu fyrir efnum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotar aðeins lítilla fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensímanna. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvunar CYP450 ísóensíma. Aftur á móti hafa CYP3A4 hemlar oft áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá aðrar tilvísanir í P-gp í kafla 4.5).

P-gp hvarfefni eða vægir hemlar

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og C_{max} fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%. Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi Rasilez. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt [jónsmessurunni, St John's wort, *hypericum perforatum*], rifampicin) gætu því dregið úr aðgengi Rasilez.

Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir

Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá kaflann „Ávaxtasafi og drykkir sem innihalda plöntuútdrætti“ hér ofar).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið ætti ekki að nota aliskiren á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða handa konum sem ráðgera þungun og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Læknar sem ávísa sérhverju lyfi sem verkar á renín-angiótensín-aldósterónkerfið ættu að veita konum á barneignaraldri ráðgjöf um hugsanlega hættu sem fylgir notkun þessara lyfja á meðgöngu. Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal því stöðva meðferð.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aliskiren/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur með barn á brjósti eiga ekki að nota aliskiren.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rasilez hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða sljóleiki við meðferð með Rasilez.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum, þar með talið bráðafnæmisviðbrögðum og ofsabjúg, eftir markaðssetningu lyfsins sem geta komið fram í mjög sjaldgæfum tilvikum (innan við 1 tilvik hjá hverjum 1.000 sjúklingum). Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Aliskiren hefur verið metið með tilliti til öryggis hjá fleiri en 7.800 sjúklingum, þar á meðal voru fleiri en 2.300 meðhöndlaðir lengur en 6 mánuði og fleiri en 1.200 lengur en 1 ár. Aukaverkunum er raðað í tíðniflokka, samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum, þær algengustu eru taldar upp fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1

Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar:	Bráðafnæmisviðbrögð, ofnæmisviðbrögð
Taugakerfi	
Algengar:	Sundl
Eyru og völungarhús	
Tíðni ekki þekkt:	Svimi
Hjarta	
Sjaldgæfar:	Hjartsláttarónot, bjúgur á útlimum
Æðar	
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Hósti
Tíðni ekki þekkt:	Mæði
Meltingarfæri	
Algengar:	Niðurgangur
Tíðni ekki þekkt:	Ógleði, uppköst
Lifur og gall	
Tíðni ekki þekkt:	Lifrarsjúkdómar*, gula, lifrabólga, lifrabilun**
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið Stevens Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju og áhrif á slímhúð í munni, útbrot, kláði, ofsakláði
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur, húðroði
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar:	Liðverkir
Nýru og þvægfæri	
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar:	Blóðkalíumhækkun
Sjaldgæfar:	Aukning lifrarendíma
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít, aukið magn kreatíníns í blóði
Tíðni ekki þekkt:	Blóðnatríumlækkun

*Einstök tilvik lifrarsjúkdóma með klínískum einkennum og vísbendingum úr rannsóknum sem benda til alvarlegri vanstarfsemi lifrar.

**Þar með talið eitt tilvik „svæsinnar lifrabilunar“ sem greint var frá eftir markaðssetningu, þar sem ekki er hægt að útiloka orsakatengsl við aliskiren.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur

Í klínískum rannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Greint hefur verið frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg, eftir markaðssetningu, þegar aliskiren var gefið samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum.

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðafnæmisviðbrögðum, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknandiðmiðum og notkun aliskirens. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði Rasilez engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þríglýseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

Hemóglóbín og hematókrít

Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra efna sem verka á renín-angiótensín kerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

Kalíum í sermi

Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi.

Börn

Lagt hefur verið mat á aliskiren með tilliti til öryggis í slembaðri, tvíblindri rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 267 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 6 til 17 ára, flestir með yfirþyngd/offitu, og í kjölfarið í framhaldsrannsókn sem náði til 208 sjúklinga sem fengu meðferð í 52 vikur. Að auki var gerð 52 til 104 vikna framhalds áhorfsrannsókn án inngrips hjá 106 sjúklingum (engin rannsóknarmeðferð var gefin) í þeim tilgangi að meta öryggi til langtíma hvað varðar vöxt og þroska 6 til 17 ára barna með háþrýsting (háþrýsting af óþekktri orsök eða afleiddan háþrýsting) við grunnlínu kjarnarannsóknarinnar sem höfðu þegar fengið meðferð með aliskireni.

Tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum var yfirleitt svipaður og fram hefur komið hjá fullorðnum með háþrýsting. Eftir meðferð með aliskireni í allt að eitt ár sáust engin klínískt mikilvæg áhrif aukaverkana á sjúklinga á barnsaldri á aldrinum 6 til 17 ára byggt á líkamlegum þroska sem metinn var hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök eða afleiddan háþrýsting og vitrænan þroska sem metinn var eingöngu hjá sjúklingum með afleiddan háþrýsting (19 sjúklingar: 9 sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með aliskireni og 10 höfðu áður fengið meðferð með enalapríli) (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun hjá mönnum. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtnunar myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Meðferð

Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum, skal hefja stuðningsmeðferð.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (<2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið; renín hemlar, ATC-flokkur: C09XA02

Verkunarháttur

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Lyfhrif

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín-aldósterónkerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angiótensínógens í angiótensín I og draga úr þéttni angiótensíns I og angiótensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angiótensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Verkun og öryggi

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtnunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma,

þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtíma meðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Aliskiren hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með aliskireni einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ. á m. ACE hemla og angíótensín viðtakablokka. Samanborið við þvagræsilyf (hýdróklórtíazíð) lækkaði 300 mg skammtur af Rasilez slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hýdróklórtíazíði, eftir 12 vikna meðferð.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazíð, kalsíumgangalokann amlodipín og betablokkann atenólól. Þessar samsetningar þoldust vel. Það olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hýdróklórtíazíði. Hjá sjúklingum sem ekki svöruðu á viðunandi hátt meðferð með 5 mg af kalsíumgangalokanum amlodipíni, hafði viðbótar meðferð með 150 mg af aliskireni blóðþrýstingslækkandi verkun sem var sambærileg við þá sem fram kom við aukningu amlodipín skammts upp í 10 mg, en tíðni hjúgs var lægri (2,1% hjá þeim sem fengu aliskiren 150 mg/amlodipín 5 mg samanborið við 11,2% hjá þeim sem fengu amlodipín 10 mg).

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramipríli í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi (≥ 65 ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipríl 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótar meðferð með hýdróklórtíazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipíni (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipríl, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipríl við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftár var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipríl en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipríl (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) og háöldruðum sjúklingum (30% ≥ 75 ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum. Í samantektargreiningu á upplýsingum um verkun og öryggi úr klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í allt að 12 mánuði var enginn tölfræðilega marktækur munur á lækkun á blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) sem fengu 150 mg eða 300 mg af aliskireni.

Hjá of feitum sjúklingum með háþrýsting sem ekki svöruðu meðferð með 25 mg af hýdróklórtíazíði á viðunandi hátt, hafði viðbótar meðferð með 300 mg af aliskireni, aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif sem voru sambærileg við viðbótar meðferð með 300 mg af irbesartani eða 10 mg af amlodipíni.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan (0,1%) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með aliskireni. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur ($< 1\%$) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið

með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinna hjartaáfalla, heilaslags og skyndidauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumhækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða GFR <60 ml/mín/1,73 m²) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Aðalendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Endanlegu niðurstöðurnar úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir aðalendapunktinn væri 1,097, lyfleysu í hag (95,4% öryggismörk: 0,987; 1,218; tvíhliða $p=0,0787$). Að auki kom fram aukin tíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu (38,2% samanborið við 30,3%). Einkum kom fram aukin tíðni skertrar nýrnastarfsemi (14,5% samanborið við 12,4%), blóðkalíumhækkunar (39,1% samanborið við 29,0%), lágþrýstings-tengdra tilvika (19,9% samanborið við 16,3%) og heilaslags sem var úrskurðað sem endapunktur (3,4% samanborið við 2,7%). Aukning á tíðni heilaslags var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lagt var mat á aliskiren 150 mg (aukið í 300 mg ef þoldist) sem bætt var við hefðbundna meðferð, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 1.639 sjúklingum með skert útfallsbrot (ejection fraction) sem lagðir voru inn á sjúkrahús vegna bráðrar hjartabilunar (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association) sem voru blóðaflfræðilega stöðugir við grunnlínu. Aðalendapunktur var andlát vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða endurinnlögn á sjúkrahús vegna hjartabilunar innan 6 mánaða. Aukaendapunktur voru metnir innan 12 mánaða.

Rannsóknin sýndi engan ávinning af aliskireni þegar það var gefið til viðbótar við hefðbundna meðferð við bráðri hjartabilun og aukna hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með sykursýki. Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að áhrif aliskirens séu ómarktæk með áhættuhlutfalli upp á 0,92 (95% öryggisbil: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren samanborið við lyfleysu). Greint var frá mismunandi áhrifum af meðferð með aliskireni á heildardánartíðni innan 12 mánaða háð stigi sykursýkinnar. Hjá undirhóp sjúklinga með sykursýki var áhættuhlutfallið 1,64 lyfleysu í hag (95% öryggisbil: 1,15-2,33), á meðan áhættuhlutfallið hjá undirhóp sjúklinga sem ekki voru með sykursýki var 0,69 aliskireni í hag (95% öryggisbil: 0,50-0,94); p -gildi fyrir milliverkun = 0,0003. Aukin tíðni blóðkalíumhækkunar (20,9% samanborið við 17,5%), skerðingar á nýrnastarfsemi/nýrnabilunar (16,6% samanborið við 12,1%) og lágþrýstings (17,1% samanborið við 12,6%) kom fram hjá hópnum sem fékk aliskiren samanborið við lyfleysu og tíðnin var hærri hjá sjúklingum með sykursýki.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma og sjúkdómstíðni hjarta- og æðasjúkdóma í tvíblindri slembaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá 7.064 sjúklingum með langvinna hjartabilun og minnkað útfallsbrot vinstra slegils og höfðu 62% þeirra sögu um háþrýsting. Aðalendapunkturinn var samsettur úr dauðsföllum vegna hjarta- og æðasjúkdóma og fyrstu innlögn á sjúkrahús vegna hjartabilunar.

Í þessari rannsókn var aliskiren í markskammtinum 300 mg borið saman við enalapril í markskammtinum 20 mg þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fól í sér betablokka (og saltsteraviðtakablokka hjá 37% sjúklinga) og þvagræsilyf eftir þörfum. Í rannsókninni var einnig lagt mat á samsetta meðferð með aliskiren og enalapril. Meðaltímalengd eftirfylgni var 3,5 ár.

Lokaniðurstöður rannsóknarinnar sýndu ekki tölfræðilega fram á að aliskiren væri ekki lakara en enalapril hvað varðar aðalendapunktinn, þó var í grundvallaratriðum engin munur á því tíðnihlutfalli sem sást á milli aliskirens og enalaprils (áhættuhlutfall var 0,99 með 95% öryggisbili: 0,90-1,10). Enginn marktækur ávinningur var af því að bæta aliskiren við enalapril (aðalendapunktur: áhættuhlutfall var 0,93 með 95% öryggisbili: 0,85-1,03; $p=0,1724$, samsett meðferð samanborið við enalapril). Meðferðaráhrif voru svipuð hjá sjúklingum með sykursýki og með skerta nýrnastarfsemi. Tíðni heilaslags sem var úrskurðað sem endapunktur var ekki marktækt mismunandi milli hópsins sem fékk aliskiren og hópsins sem fékk enalapril (4,4% samanborið við 4,0%; áhættuhlutfall 1,12, 95% öryggisbil 0,848, 1,485) eða milli hópsins sem fékk samsettu meðferðina og hópsins sem fékk enalapril (3,7% samanborið við 4,0%; áhættuhlutfall 0,93, 95% öryggisbil 0,697, 1,251). Tíðni aukaverkana hafði tilhneigingu til að vera hærri hjá sjúklingum með sykursýki eða með $GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ eða með hækkanði aldri ≥ 65 ára; þó var enginn munur milli sjúklinga sem fengu meðferð með aliskireni og þeirra sem fengu meðferð með enalapriili.

Tíðni ákveðinna aukaverkana var svipuð hjá hópnum sem fékk aliskiren og hópnum sem fékk enalapril á meðan aukin tíðni aukaverkana var hjá hópnum sem fékk samsetta meðferð með aliskireni og enalapriili: blóðkalíumhækkun (21,4%, 13,2%, og 15,9% fyrir samsetta meðferð, aliskiren og enalapril tilgreint í sömu röð); skert nýrnastarfsemi/nýrnabilun (23,2%, 17,4% og 18,7%) og aukaverkanir tengdar lágþrýstingi (27,0%, 22,3% og 22,4%).

Tölfræðilega marktæk aukin tíðni var á yfirliði hjá þeim sem fengu samsetta meðferð með aliskireni og enalapriili borið saman við þá sem fengu enalapril í heildarþýðinu (4,2% samanborið við 2,8%; áhættuhlutfall 1,51, 95% öryggisbil 1,11-2,05) og í undirhópnum NYHA I/II í heildina (4,8% samanborið við 3,0%; áhættuhlutfall 1,62, 95% öryggisbil 1,14-2,29).

Tíðni gáttatífs var 11,1%, 13,3%, og 11,0% hjá þeim sem fengu samsetta meðferð, aliskiren og enalapril, tilgreint í sömu röð.

Tölfræðilega marktækt hærri tíðni var á hjartabilunum og blóðþurrðarslagi með aliskireni borið saman við enalapril hjá sjúklingum með NYHA I/II með háþrýsting og á tíðni langvinnrar hjartabilunar og slegilsaukaslaga hjá sjúklingum með NYHA III/IV með háþrýsting. Við samsetta meðferð með aliskireni og enalapriili var tölfræðilega marktækur munur hvað varðar óstöðuga hjartaðng samanborið við enalapril.

Enginn klínískt marktækur munur sást á niðurstöðum verkunar og öryggis í undirhópum aldraðra sjúklinga með sögu um háþrýsting og langvinna hjartabilun af flokki I-II borið saman við heildarþýðið.

Raflífeðlisfræði hjartans

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafritun.

Börn

Í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 8 vikna rannsókn á meðferð með aliskireni einu sér (3 skammtahópar eftir þyngdarflokkun [$\geq 20 \text{ kg}$ til $< 50 \text{ kg}$; $\geq 50 \text{ kg}$ til $< 80 \text{ kg}$; $\geq 80 \text{ kg}$ til $\leq 150 \text{ kg}$]: lítill skammtur 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; miðlungsskammtur 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; og stór skammtur 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], með vítt skammtahlutfall milli hópana sem fengu lítinn, miðlungs eða stóran skammt [1:6:24], hjá 267 börnum með háþrýsting á aldrinum 6 til 17 ára, flest með yfirþyngd/offitu, lækkaði aliskiren blóðþrýsting mældan af heilbrigðisstarfsmanni (office blood pressure) og blóðþrýsting mældan með sólarhringsblóðþrýstingsmælingu (ambulatory blood pressure) á skammtaháðan hátt á 4 upphafsvikum hluta rannsóknarinnar sem notaður var til að ákvarða skammta (fasi 1). Hins vegar á næstu 4 vikum slembaða hluta rannsóknarinnar þegar meðferð var hætt (fasi 2) sköruðust áhrif aliskirens við áhrifin sem komu fram hjá sjúklingum sem skipt var yfir á lyfleysu í öllum skammtahópum (lítill skammtur, $p=0,8894$; miðlungsskammtur, $p=0,9511$; stór skammtur,

p=0,0563). Meðalmunurinn milli aliskirens og lyfleysu í hópnum sem fengu lítinn eða miðlungsskammt var <0,2 mmHg. Meðferðin með aliskireni þoldist vel í þessari rannsókn.

Þessi rannsókn var framlengd með 52 vikna tvíblindri, slembaðri rannsókn til að meta öryggi, þolanleika og verkun aliskirens samanborið við enalapril hjá 208 börnum á aldrinum 6 til 17 ára (við grunnlínu í fyrri rannsókninni) með háþrýsting. Upphafsskammturinn í hverjum hóp var ákvarðaður í samræmi við þyngd í þremur flokkum: ≥ 20 til <50 kg; ≥ 50 til <80 kg; ≥ 80 til ≤ 150 kg. Upphafsskammtur af aliskireni var 37,5 mg í léttasta hópnum, 75 mg í miðlungs hópnum og 150 mg í þyngsta hópnum. Upphafsskammtur af enalapril var 2,5 mg í léttasta hópnum, 5 mg í miðlungshópnum og 10 mg í þyngsta hópnum. Valfrjáls aukning á skömmtum viðkomandi rannsóknarlyfs að næsta hámarks skammti þyngdarflokks var leyfileg með því að tvöfalda skammtinn með annarri hvorri leyfilegu skammtaaukningunni, upp í 600 mg (stærsti rannsakaði skammtur hjá fullorðnum) fyrir aliskiren og 40 mg fyrir enalapril í ≥ 80 til ≤ 150 kg þyngdarflokknunum, ef það var nauðsynlegt til að hafa stjórn á meðalslagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu (þ.e. meðalslagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (msSBP) á að vera lægri en 90. hundraðshluti hvað varðar aldur, kyn og hæð). Í heildina var meðalaldur sjúklinganna 11,8 ár þar sem 48,6% sjúklinganna voru í aldurshópnum 6-11 ára og 51,4% í aldurshópnum 12-17 ára. Meðalþyngd var 68,0 kg þar sem 57,7% sjúklinganna voru með líkamsþyngdarstuðul (BMI) hærri eða jafnt og 95. hundraðshluta hvað varðar aldur og kyn. Við lok þessarar framhalds rannsóknar voru breytingar á msSBP frá grunnlínu svipaðar fyrir aliskiren og enalapril (-7,63 mmHg samanborið við -7,94 mmHg) í heildargreiningarmenginu. Hinsvegar var mikilvægi prófana til að sýna að verkun væri ekki lakari (non-inferiority) ekki viðhaldið þegar greiningin var gerð á mengi samkvæmt meðferðaráætlun (per-protocol set) þar sem breyting á meðaltali minnstu kvaðrata fyrir msSBP frá grunnlínu var -7,84 mmHg fyrir aliskiren og -9,04 mmHg fyrir enalapril. Að auki vegna mögulegrar aukningar á skömmtum ef þörf var á til að hafa stjórn á msSBP er ekki hægt að draga ályktanir um viðeigandi skammta aliskirens hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Þegar fyrstu 52 vikurnar af framhaldsrannsókn voru liðnar, voru hæfir (eligible) sjúklingar á aldrinum 6 til 17 ára með háþrýsting af óþekktri orsök og afleiddan háþrýsting teknir með í 52 til 104 vikna framhalds áhorfsrannsókn utan meðferðar og án inngrips til að meta langtímavöxt og -þroska með mælingum á hæð og þyngd, auk eftirfylgnimælinga á vitrænni virkni og nýrnavirkni sem gerðar voru eingöngu hjá sjúklingum með afleiddan háþrýsting (19 sjúklingar: 9 höfðu áður fengið meðferð með aliskiren og 10 höfðu áður fengið meðferð með enalapril).

Enginn marktækur munur var á meðalbreytingum á þyngd, hæð eða líkamsþyngdarstuðli á milli meðferðarhópa frá grunnlínu til langtímaskoðunar 18 (104. vika) (grunngreining).

Eftir 104 vikna meðferð (í langtímaskoðun 19 [156. vika], kom í ljós minnkun á meðalgildum minnstu fervika frá grunnildi þyngdar og líkamsþyngdarstuðuls í báðum meðferðarhópnum, en örlítið meiri minnkun hjá þeim hóp sem var gefið aliskiren samanborið við þann hóp sem fékk meðferð með enalapril.

Í ljós kom meiri aukning meðalgildis minnstu fervika frá upphafsgildi hæðar eftir 104 vikur (í langtímaskoðun 19 [156. vika] hjá sjúklingum sem voru með afleiddan háþrýsting) samanborið við þá aukningu sem kom fram eftir 52 vikur (í langtímaskoðun 18 [104. vika] hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök) sem búið er við hjá þessum vaxandi börnum.

Niðurstöður mats á vitrænum þroska sýndi fram á aukningu flestra stiga og engan marktækan mun á milli meðferðarhópa.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á aliskireni hjá einum eða fleiri undirhópum barna við háþrýsting (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fituríkar máltíðir minnka C_{max} um 85% og AUC um 70%. Við jafnvægi minnka fitusnaðar máltíðir C_{max} um 76% og $AUC_{0-\tau}$ um 67% hjá sjúklingum með háþrýsting. Hins vegar var verkun aliskirens svipuð hvort sem það var tekið með léttri máltíð eða á fastandi maga. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

Flutningskerfi

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forkínískum rannsóknum.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b. 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

Umbrot

U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leiti í óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á C_{max} . Við jafnvægi getur ólínuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólínuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé metnun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiddinni um lifur og gall.

Sérstakir sjúklingahópar

Aliskiren er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og þjóðernis.

Skert nýrnastarfsemi

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og C_{max} fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt meðferðarinnar hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er ráðlagt að nota það hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsúunarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m²).

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum

á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C_{max} ; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri

AUC er 50% hærra hjá öldruðum (>65 ára) en hjá yngri einstaklingum. Kyn, þyngd og þjóðerni hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf aliskirens.

Börn

Í rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6 til 17 ára með háprýsting sem fengu 2 mg/kg eða 6 mg/kg skammta af aliskireni á sólarhring sem kynni (3,125 mg/töflu), voru mæligildi lyfjahvarfa svipuð og hjá fullorðnum. Niðurstöður rannsóknarinnar bentu ekki til þess að aldur, líkamsþyngd eða kyn hafi nein marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.2).

Í 8 vikna slembaðri, tvíblindri rannsókn með aliskireni einu sér hjá 267 börnum á aldrinum 6 til 17 ára með háprýsting, flest með yfirþyngd/offitu, var lægsta þéttni aliskirens á fastandi maga á degi 28 sambærileg við það sem sést hefur í öðrum rannsóknum bæði hjá fullorðnum og börnum við sambærilega skammta af aliskireni (sjá kafla 5.1).

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn á MDR1 vef úr mönnum benti til aldurs og vefjaháðs mynsturs á þroska MDR1 (P-gp) flutningskerfisins. Mikill breytileiki kom fram milli einstaklinga á tjáningarmagni mRNA (allt að 600 falt). Tjáning MDR1 mRNA í lifur var tölfræðilega marktækt minni í sýnum úr fósturum, nýburum og ungbörnum fram að 23 mánaða aldri.

Ekki er hægt að ákvarða við hvaða aldur flutningskerfin eru orðin þroskuð. Það er hugsanlegt að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil hjá börnum með óþroskað MDR1 (P-gp) kerfi (sjá kaflann „Flutningskerfi“ hér fyrir framan og kafla 4.2, 4.4 og 5.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi við notkun, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin (meltingarvegur) ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

Engin krabbameinsvaldandi áhrif af aliskireni komu fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk.

Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi staðbundin (meltingarvegur) ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með aliskiren gáfu engar vísbendingar um eiturverkanir á fósturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á fjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum (300 mg).

Rannsóknir á ungum dýrum

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum dýrum sem gerð var hjá 8 daga gömlum rottum, tengdist notkun aliskirens 100 mg/kg/sólarhring og 300 mg/kg/sólarhring (2,3 faldur og 6,8 faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum) hárrí dánartíðni og alvarlegu sjúkrahlutfalli (morbidity). Í annarri rannsókn á eiturverkunum hjá ungum dýrum sem gerð var hjá 14 daga gömlum rottum, tengdist notkun aliskirens 300 mg/kg/sólarhring (8,5 faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum) seinkuðum dauða. Altæk útsetning fyrir aliskireni í 8 daga gömlum rottum var >400 falt meiri en hjá fullorðnum rottum. Niðurstöður úr rannsókn á verkunarhætti sýndu að MDR1 (P-gp) genatjáning hjá ungum rottum var marktækt minni en hjá fullorðnum rottum. Einkum virðist vera hægt að rekja aukna útsetningu fyrir aliskireni hjá ungum rottum til skorts á þroska á P-gp í meltingarvegi. Því er hætta á of mikilli útsetningu fyrir aliskireni hjá börnum með óþroskað MDR1 útflæðiskerfi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Crospovidon, gerð A
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi
Povidon, K-30
Vatnsfrí kísilkvoða
Hýprómellósa útskipt gerð 2910 (3 mPa s)
Macrogol 4000
Talkúm
Svart járnnoxíð (E 172)
Rautt járnnoxíð (E 172)
Títantvíoxíð (E 171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál þynnur:

Stakpakkningar sem innihalda 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.

Stakpakkningar sem innihalda 56x1 töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Fjölpakkningar sem innihalda 280 (20x14) töflur.

Fjölpakkningar sem innihalda 98 (2x49x1) töflur í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál þynnur:

Stakpakkningar sem innihalda 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.

Stakpakkningar sem innihalda 56x1 töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Fjölpakkningar sem innihalda 280 (20x14) töflur.

Fjölpakkningar sem innihalda 98 (2x49x1) töflur í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/07/405/031-040

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. ágúst 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. maí 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STYKKJAPAKKNINGAR SEM INNIHALDA PCTFE/PVC ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur
aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/405/021	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/022	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/023	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/024	50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/025	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/026	56 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/07/405/027	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/028	98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rasilez 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA

ÞYNNA (DAGATALSPAKKNING)

1. HEITI LYFS

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur
aliskiren

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

LXO Ireland DAC

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN BLÁA RAMMANS) SEM INNIHALDA PCTFE/PVC ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur
aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.
49 x 1 filmuhúðuð tafla. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/405/029	98 filmuhúðaðar töflur (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rasilez 150 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) SEM INNIHALDA PCTFE/PVC ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur
aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 280 (20 öskjur sem hver inniheldur 14) filmuhúðaðar töflur
Fjölþakking: 98 (2 öskur sem hvor inniheldur 49 x 1) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/405/029	98 filmuhúðaðar töflur (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rasilez 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STYKKJAPAKKNINGAR SEM INNIHALDA PCTFE/PVC ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur
aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/405/031	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/032	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/033	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/034	50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/035	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/036	56 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/07/405/037	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/405/038	98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rasilez 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA

ÞYNNA (DAGATALSPAKKNING)

1. HEITI LYFS

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur
aliskiren

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

LXO Ireland DAC

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN BLÁA RAMMANS) SEM INNIHALDA PCTFE/PVC ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur
aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.
49 x 1 filmuhúðuð tafla. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/405/039	98 filmuhúðaðar töflur (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rasilez 300 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) SEM INNIHALDA PCTFE/PVC ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur
aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 280 (20 öskjur sem hver inniheldur 14) filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning: 98 (2 öskjur sem hvor inniheldur 49 x 1) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/405/039	98 filmuhúðaðar töflur (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rasilez 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur

Aliskiren

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Rasilez og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rasilez
3. Hvernig nota á Rasilez
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rasilez
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rasilez og við hverju það er notað

Lyfið inniheldur virka efnið aliskiren. Aliskiren tilheyrir lyfjaflokki sem kallast renínhemlar.

Renínhemlar minnka það magn angíótensíns II sem líkaminn getur myndað. Angíótensín II veldur því að æðarnar dragast saman, sem hækkar blóðþrýsting. Þegar magn angíótensíns II minnkar slaknar á æðunum, sem lækkar blóðþrýsting.

Þetta hjálpar til við að lækka blóðþrýsting hjá fullorðnum sjúklingum. Hár blóðþrýstingur eykur álag á hjarta og slagæðar. Ef þetta ástand varir lengi getur það leitt til skemmda á æðum í heila, hjarta og nýrum og getur leitt til heilaslags, hjartabilunar, hjartaáfalls eða nýrnabilunar. Með því að lækka blóðþrýsting niður í eðlileg gildi dregur úr hættu á þessum sjúkdómum.

2. Áður en byrjað er að nota Rasilez

Ekki má nota Rasilez

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aliskireni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Þeir sem telja sig hugsanlega hafa ofnæmi fyrir lyfinu eiga að ræða það við lækni áður en byrjað er að nota lyfið.
- ef þú hefur fundið fyrir eftirtöldum gerðum ofsabjúgs (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu):
 - ofsabjúg við notkun aliskirens
 - arfgengum ofsabjúg
 - ofsabjúg án þekktrar ástæðu
- síðustu 6 mánuði meðgöngu eða ef þú ert með barn á brjósti, sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“.
- ef þú notar ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. íktsýki eða ofnæmishúðbólgu), itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum) eða kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).

- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemli t.d. enalapril, lisinopril, ramipril
- eða
 - angíótensín II viðtakablokka t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan.
- ef sjúklingurinn er yngri en 2 ára.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rasilez er notað:

- ef þú notar þvagræsilyf (lyfjaflokkur sem einnig nefnist bjúgtöflur og eykur þvagmyndun).
- ef þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemli, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril
- eða
 - angíótensín II viðtakablokka, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan.
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi mun læknirinn íhuga vandlega hvort þetta lyf henti þér og hann gæti viljað hafa náð eftirlit með þér.
- ef þú hefur fengið ofsabjúg (öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, eða þrota í andlit, á hendur og fætur, kringum augu, í varir og/eða tungu). Ef þetta á sér stað skaltu hætta að nota þetta lyf og hafa samband við lækinn.
- ef þú ert með nýrnaslagæðarþrengsli (þrenging í blóðæðunum sem liggja til annars eða beggja nýrnanna).
- ef þú ert með alvarlega hjartabilun (hjartasjúkdómur sem veldur því að hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann).

Ef þú ert með verulegan og þrálátan niðurgang áttu að hætta að taka Rasilez.

Hugsanlegt er að læknirinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig kaflann „Ekki má nota Rasilez“.

Börn og unglingar

Ekki má nota þetta lyf handa ungbörnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri. Ekki á að nota það handa börnum frá 2 ára fram að 6 ára aldri og ekki er ráðlegt að nota það handa börnum og unglingum frá 6 ára fram að 18 ára aldri. Þetta er vegna þess að öryggi og ávinningur af notkun lyfsins eru ekki þekkt hjá þessum aldurshópi.

Aldraðir

Venjulegur ráðlagður upphafsskammtur af aliskireni hjá öldruðum sjúklingum yfir 65 ára aldri er 150 mg.

Hjá meirihluta sjúklinga 65 ára eða eldri hefur 300 mg skammtur af Rasilez ekki meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en 150 mg skammtur.

Notkun annarra lyfja samhliða Rasilez

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að læknirinn þurfi að breyta skömmtum og/eða grípa til annarra varúðarráðstafana ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- Lyf sem auka magn kalíums í blóðinu. Þar á meðal eru kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíum uppbót.
- Furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf, eða bjúgtöflur, og notuð eru til að auka þvagmyndun.
- Angíótensín II viðtakablokka eða ACE-hemil (sjá kafla „Ekki má nota Rasilez“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- Ketoconazol, lyf sem notað er við sveppasýkingum.

- Verapamil, lyf sem notað er til að lækka blóðþrýsting, til að laga hjartsláttartruflanir eða meðhöndla hjartaöng.
- Ákveðin tegund verkjalyfja sem kallast bólgueyðandi gigtarlyf.

Notkun Rasilez með mat eða drykk

Taka á þetta lyf annaðhvort ásamt léttari máltíð eða án máltíðar einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú skalt forðast að taka þetta lyf með ávaxtasafa og/eða drykkjum sem innihalda efni úr jurtum (þar með talið jurtate), þar sem það getur dregið úr verkun lyfsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Þungaðar konur mega ekki nota lyfið (sjá kaflann „Ekki má nota Rasilez“). Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur, skaltu strax hætta að nota það og hafa samband við lækinn. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota þetta lyf áður en þú verður þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir þetta lyf. Ekki er ráðlagt að nota það snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

Brjóstgjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun þessa lyfs handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Lyfið getur valdið sundli og getur slíkt haft áhrif á einbeitingargetu. Áður en þú stundar akstur, stjórnar vélum eða framkvæmir önnur störf sem krefjast einbeitingar skaltu ganga úr skugga um hvaða áhrif lyfið hefur á þig.

3. Hvernig nota á Rasilez

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

Venjulegur upphafsskammtur er ein 150 mg tafla einu sinni á sólarhring. Blóðþrýstingslækkandi áhrifin koma fram innan tveggja vikna frá því að meðferðin hefst.

Aldraðir

Venjulegur ráðlagður upphafsskammtur af aliskireni hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá flestum sjúklingum eldri en 65 ára hafði 300 mg skammtur af aliskireni ekki meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en 150 mg skammtur.

Það fer eftir því hvernig lyfið verkar á hvern og einn hvort læknirinn ákveður að auka skammtinn í eina 300 mg töflu einu sinni á sólarhring. Hugsanlegt er að læknirinn ávísi þessu lyfi ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

Notkun lyfsins

Gleypa skal töfluna í heilu lagi með vatni. Lyfið á að taka einu sinni á sólarhring, annaðhvort alltaf með mat eða aldrei með mat, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú skalt koma þér upp hentugu daglegu skipulagi þannig að þú takir lyfið á sama hátt á hverjum degi og viðhaldir sama tíma á milli

inntöku lyfsins og máltíða. Þú skalt forðast að taka lyfið með ávaxtasafa og/eða drykkjum sem innihalda efni úr jurtum (þar með talið jurtate). Meðan á meðferðinni stendur getur verið að læknirinn breyti skömmtunum hjá þér eftir því hversu mikil áhrifin á blóðþrýstinginn eru.

Ef notaður er stærri skammtur af Rasilez en mælt er fyrir um

Ef þú hefur fyrir slysi tekið inn of margar töflur af þessu lyfi skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni. Þú gætir þurft á lækniáðstoð að halda.

Ef gleymist að taka Rasilez

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal sleppa skammtinum sem gleymdist. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar (tíðni ekki þekkt):

Nokkrir sjúklingar hafa fengið þessar alvarlegu aukaverkanir. **Ef eitthvað af eftirtöldu kemur fram, skaltu láta lækinn strax vita:**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, þrota í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikum, sundli.

Hugsanlegar aukaverkanir:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Niðurgangur, liðverkir, mikið magn kalíums í blóði, sundli.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Útbrot (þetta geta einnig verið merki um ofnæmisviðbrögð eða ofsabjúg – sjá „Mjög sjaldgæfar“ aukaverkanir hér á eftir), nýrnasjúkdómur þar með talið bráð nýrnabilun (verulega minnkuð þvaglosun), þroti á höndum, ökkulum eða fótum (bjúgur á útlimum), veruleg viðbrögð í húð (eitrunardreplos húðþekju og/eða áhrif á slímhúð í munni – húðroði, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti), lágur blóðþrýstingur, hjartsláttarónot, hósti, kláði, útbrot ásamt kláða (ofsakláði), aukin lifrarensím.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Aukið magn kreatíníns í blóði, minnkað magn hemóglóbíns í blóði (blóðleysi), fækkun rauðra blóðkorna, húðroði.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): Tilfinning um að allt hringsnúist, lítið af natríum í blóði, mæði, ógleði, uppköst, einkenni lifrarsjúkdóms (ógleði, minnkuð matarlyst, dökkleitt þvag eða gulnun húðar og augna).

Ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig skaltu láta lækinn vita. Þú gætir þurft að hætta að nota Rasilez.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rasilez

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rasilez inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aliskiren (sem hemifumarat).

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur

- Hver tafla inniheldur 150 mg af aliskireni (sem hemifumarat). Önnur innihaldsefni eru crosopovidon gerð A, hýprómellósa útskipt gerð 2910 (3 mPa s), magnesíumsterat, macrogol 4000, örkristallaður sellulósi, povidon K-30, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, títantvíoxíð (E 171), svart járnoxíð (E 172), rautt járnoxíð (E 172).

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur

- Hver tafla inniheldur 300 mg af aliskireni (sem hemifumarat). Önnur innihaldsefni eru crosopovidon gerð A, hýprómellósa útskipt gerð 2910 (3 mPa s), magnesíumsterat, macrogol 4000, örkristallaður sellulósi, povidon K-30, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, títantvíoxíð (E 171), svart járnoxíð (E 172), rautt járnoxíð (E 172).

Lýsing á útliti Rasilez og pakkningastærðir

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar, kringlóttar töflur, kúptar á báðum hliðum, með áletruninni „IL” á annarri hliðinni og „NVR” á hinn hliðinni.

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósrauðar, tvíkúptar, sporöskjulaga töflur með áletruninni „IU” á annarri hliðinni og „NVR” á hinn hliðinni.

Rasilez 150 mg filmuhúðaðar töflur fást í eftirtöldum pakkningum:

- Stökum pakkningum sem innihalda 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur
- Stökum pakkningum sem innihalda 56x1 töflu í rifgötuðum stakskammtapynnum
- Fjölpakkningum sem innihalda 280 (20x14) töflur.
- Fjölpakkningum sem innihalda 98 (2x49x1) töflur í rifgötuðum stakskammtapynnum

Rasilez 300 mg filmuhúðaðar töflur fást í eftirtöldum pakkningum:

- Stökum pakkningum sem innihalda 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur
- Stökum pakkningum sem innihalda 56x1 töflu í rifgötuðum stakskammtapynnum
- Fjölpakkningum sem innihalda 280 (20x14) töflur.
- Fjölpakkningum sem innihalda 98 (2x49x1) töflur í rifgötuðum stakskammtapynnum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

LXO Ireland DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Írland

Framleiðandi

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

Ítalía

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>