

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasilez 150 mg filmdrasjerte tabletter  
Rasilez 300 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Rasilez 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

### Rasilez 300 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

### Rasilez 150 mg filmdrasjerte tabletter

Lyserosa, bikonveks, rund tablett, merket med "IL" på en side og "NVR" på den andre siden.

### Rasilez 300 mg filmdrasjerte tabletter

Lyserød, bikonveks, oval tablett, merket med "IU" på en side og "NVR" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose Rasilez er 150 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert kan dosen økes til 300 mg én gang daglig.

Den antihypertensive effekten er til stede i betydelig grad innen to uker (85-90 %) etter behandlingsstart med 150 mg én gang daglig.

Rasilez kan brukes alene eller sammen med andre antihypertensiva med unntak av bruk i kombinasjon med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Aliskiren er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

### *Eldre pasienter i alderen 65 år og eldre*

Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

### *Pediatrik populasjon*

Rasilez er kontraindisert hos barn fra fødsel til under 2 år. Rasilez bør av sikkerhetsmessige årsaker ikke brukes hos barn i alderen fra 2 til 6 år på grunn av potensiell aliskiren-overeksponering (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3). Sikkerhet og effekt av Rasilez hos barn i alderen 6 til 17 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Bruk av Rasilez anbefales ikke hos denne populasjonen.

## Administrasjonsmåte

Til oralt bruk. Tablettene bør svelges hele med litt vann. Rasilez bør tas én gang daglig, alltid med eller alltid uten mat, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Pasienter bør fastsette en passende daglig tidsplan for legemiddelinntak og opprettholde et fast tidsmessig forhold med matinntak. Samtidig inntak med fruktjuice og/eller drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urtete) bør unngås (se pkt. 4.5).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Gravitetet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av Rasilez med en angiotensinkonverterende enzymhemmer (ACE) eller en angiotensin II- reseptorblokker (AII) er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Barn fra fødsel til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Rasilez-behandlingen avbrytes (se pkt. 4.8).

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt (New York Heart Association [NYHA] funksjonell klasse III-IV) (se pkt. 5.1).

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt som behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

## Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt ved kombinasjon av legemidler som påvirker dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av aliskiren og en ACE-hemmer eller en AII-reseptorantagonist er derfor ikke anbefalt. Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

### Risiko for symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme etter behandlingsstart med aliskiren i følgende tilfeller:

- Pasienter med kraftig væskemangel eller pasienter med saltmangel (f.eks. de som får høye doser med diuretika) eller
- Samtidig bruk av aliskiren med andre midler som påvirker RAAS.

Væske- eller saltmangelen bør korrigeres før administrering av Rasilez, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking.

### Nedsatt nyrefunksjon

Aliskiren har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  eller  $1,70 \text{ mg/dl}$  hos kvinner og  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  eller  $2,00 \text{ mg/dl}$  hos menn og/eller estimert GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Det er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet, bør det utvises forsiktighet når aliskiren gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Etter markedsføring er det sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

### Nyrearteriastenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av aliskiren hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriastenose eller stenose i én gjenværende nyre. Det er imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriastenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

### Anafylaktiske reaksjoner og angioødem

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under behandling med aliskiren fra bruk etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.8). Angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) har blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Fra bruk etter markedsføringstillatelse, har angioødem eller angioødemlignende reaksjoner blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.8).

Fra en observasjonsstudie etter markedsføring, har samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister vært forbundet med økt risiko for angioødem. Mekanismen bak denne virkningen er ikke klarlagt. En dobbel blokade av RAAS ved å kombinere aliskiren med en ACE-hemmer eller AII-reseptorantagonist er generelt sett ikke anbefalt (se avsnitt «Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)» ovenfor og pkt. 4.5 og 4.8).

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er disponert for hypersensitivitet.

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av anafylaktiske reaksjoner eller angioødem bør behandling seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Pasienten bør informeres om å rapportere ethvert tegn på allergiske reaksjoner, spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper eller tunge, til legen sin. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

#### Pediatrik populasjon

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-substrat, og det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent P-gp legemiddel-transportersystem. Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås (se pkt. 5.2 og 5.3). Rasilez er derfor kontraindisert hos barn fra fødsel til 2 år og bør ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år (se pkt. 4.2 og 4.3). Sikkerhet og effekt av aliskiren hos barn i alderen 6 til 17 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data beskrives i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Kontraindisert (se pkt. 4.3)

##### Potente P-gp-hemmere

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 and 600 mg) øker  $C_{max}$  for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og  $C_{max}$  for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske personer. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

#### Ikke anbefalt

##### Fruktjuice og drikke inneholdende planteekstrakter

Inntak av fruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og  $C_{max}$  for aliskiren. Samtidig inntak av grapefruktjuice med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak av aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Samtidig inntak av appelsin- eller eplejuice med aliskiren 150 mg resulterte henholdsvis i 62 % reduksjon eller 63 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at komponenter i fruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke aliskiren tas sammen med fruktjuice. Effekten drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urtete) har på absorpsjonen av aliskiren er ikke studert. Komponenter med potensiale til å hemme organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren er imidlertid i stor grad tilstede i frukt, grønnsaker og mange

andre planteprodukter. Derfor bør ikke drikke inneholdende planteekstrakter, inkludert urtete, inntas samtidig med aliskiren (se pkt. 4.2).

#### Dobbel blokade av RAAS med aliskiren, AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

#### Forsiktighet påkrevet ved samtidig bruk

##### P-gp-interaksjoner

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle (se pkt. 5.2). Rifampicin, som er en induserer av P-gp, reduserte biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre induserer av P-gp (Johannesurt) kan muligens redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Selv om dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-bindingssetet vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

##### Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen doubles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

##### Legemidler som påvirker nivået av serumkalium

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) kan medføre økning av serumkalium. Dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig, anbefales rutinemessig overvåkning av kaliumnivåene.

##### Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs)

NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. Samtidig bruk av aliskiren og NSAIDs kan hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av aliskiren og et NSAID krever derfor forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

##### Furosemid og torasemid

Samtidig oral administrering av aliskiren og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til aliskiren, men reduserte eksponeringen for furosemid med 20-30 % (effekten av aliskiren på furosemid administrert intramuskulært eller intravenøst har ikke blitt undersøkt). Etter multiple doser av furosemid (60 mg/dag) gitt samtidig med aliskiren (300 mg/dag) hos pasienter med hjertesvikt var natriumutskillelsen i urin og urinvolumet redusert med henholdsvis 31 % og 24 % under de første 4 timene, sammenlignet med furosemid alene. Gjennomsnittsvekten til pasienter som ble behandlet samtidig med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var høyere enn vekten til pasienter som ble behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Mindre endringer i farmakokinetikken og effekten til furosemid ble observert med aliskiren 150 mg/dag.

De tilgjengelige kliniske dataene tyder ikke på at høyere doser av torasemid ble brukt etter samtidig administrasjon med aliskiren. Det er kjent at renal utskillelse av torasemid er mediert av organiske-

aniontransportere (OATer). Aliskiren utskilles i svært liten grad via nyrene, og kun 0,6 % av aliskirendosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering (se pkt. 5.2). Siden alskiren er vist å være et substrat for det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1A2 (OATP1A2) (se avsnittet "Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere" nedenfor), er det et potensial for at aliskiren kan redusere plasmaeksponeringen av torasemid ved å interferere med absorpsjonsprosessen.

Hos pasienter som behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid anbefales det derfor at effektene av furosemid eller torasemid monitoreres når behandling med furosemid, torasemid eller aliskiren innledes og justeres for å unngå endringer i ekstracellulært væskevolum og mulige tilfeller med væskeoverskudd (se pkt. 4.4).

#### Warfarin

Effekten av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

#### Matinteraksjoner

Selv om måltider (lavt eller høyt fettinnhold) har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig, har effekten av aliskiren vist seg å være lik når det tas enten med et lett måltid eller utenom måltid (se pkt. 4.2). Tilgjengelige kliniske data antyder ikke en additiv effekt av ulike typer mat og/eller drikke, men potensialet for redusert biotilgjengelighet av aliskiren på grunn av denne additive effekten er ikke studert og kan derfor ikke utelukkes.

#### Farmakokinetisk interaksjon med andre legemidler

Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin ( $\downarrow$ 28 %), amlodipin ( $\uparrow$ 29 %) eller cimetidin ( $\uparrow$ 19 %) ga mellom 20 % og 30 % endring i  $C_{\max}$  eller AUC for Rasilez. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og  $C_{\max}$  ved steady-state for Rasilez med 50 %. Samtidig administrering av Rasilez hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av Rasilez eller disse legemidlene når de gis samtidig.

Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med Rasilez.

#### CYP450-interaksjoner

Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren induserer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, induserer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se andre P-gp-interaksjoner i pkt. 4.5).

#### P-gp-substrater eller svake hemmere

Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) og aliskiren (300 mg) økte AUC og  $C_{\max}$  for alskiren med 50 % ved "steady state". Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av Rasilez. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av Rasilez.

#### Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere

Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organiske anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med fruktjuice) (se avsnittet Fruktjuice og drikke inneholdende planteekstrakter" ovenfor).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på RAAS skal ikke aliskiren brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3). Helsepersonell som forskriver legemidler som virker på RAAS skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk av disse legemidlene under graviditet. Behandling bør seponeres dersom graviditet oppdages under behandlingen.

### Amming

Det er ukjent om aliskiren/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Aliskiren ble utskilt i melk hos diende rotter. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Aliskiren bør ikke brukes under amming.

### Fertilitet

Det er ingen kliniske data vedrørende fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rasilez har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at svimmelhet eller døsighet kan opptre leilighetsvis ved inntak av Rasilez.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofil

Alvorlige bivirkninger inkluderer anafylaktiske reaksjoner og angioødem som har blitt rapportert i studier etter markedsføring og inntreffer sjeldent (mindre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter). Den vanligste bivirkningen er diaré.

### Lister over bivirkninger i tabellformat:

Sikkerheten til aliskiren har blitt undersøkt hos mer enn 7800 pasienter, deriblant flere enn 2300 som ble behandlet i mer enn 6 måneder, og flere enn 1200 som ble behandlet i mer enn 1 år. Bivirkningene er rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Følgende frekvensinndeling er benyttet: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).



Tabell 1

<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Sjeldne:	Anafylaktiske reaksjoner, hypersensitivitetsreaksjoner
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige:	Svimmelhet
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Ikke kjent:	Vertigo
<b>Hjertesykdommer</b>	
Mindre vanlige:	Palpitasjoner, perifert ødem
<b>Karsykdommer</b>	
Mindre vanlige:	Hypotensjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Mindre vanlige:	Hoste
Ikke kjent:	Dyspné
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige:	Diaré
Ikke kjent:	Kvalme, oppkast
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Ikke kjent:	Lever sykdommer*, gulsot, hepatitt, leversvikt**
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Mindre vanlige:	Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner, utslett, pruritus, urtikaria
Sjeldne:	Angioødem, erytem
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige:	Artralgi
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige:	Hyperkalemi
Mindre vanlige:	Forhøyede leverenzymmer
Sjeldne:	Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt, økt kreatinin i blod
Ikke kjent:	Hyponatremi

\*Isolerte tilfeller av leversykdom med kliniske symptomer og laboratorieprøver forenelig med markant nedsatt leverfunksjon.

\*\*Inkludert et tilfelle av ”fulminant leversvikt” rapportert ved bruk etter markedsføring, og hvor en mulig sammenheng med aliskiren ikke kan utelukkes.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem

I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av angioødem eller angioødemlignende reaksjoner ved samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister.

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

#### Laboratoriefunn

I forbindelse med bruk av aliskiren i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde Rasilez ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, ”high density lipoprotein”-kolesterol (HDL-C), fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

#### Hemoglobin og hematokrit

Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen p.g.a. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet, slik som ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister.

#### Serumkalium

Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhet av aliskiren har blitt undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, 8-ukers studie med 267 hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år, de fleste med overvekt/fedme, etterfulgt av en forlengelsesstudie som inkluderte 208 pasienter som ble behandlet i 52 uker. En ikke-intervensjons forlengelsesstudie for ukene 52 til 104 hos 106 pasienter (ingen studiebehandling ble administrert) ble gjennomført. Målet var å evaluere den langsiktige sikkerheten når det gjelder vekst og utvikling hos barn 6–17 år med hypertensjon (primær eller sekundær) ved baseline i kjernestudien, som tidligere ble behandlet med aliskiren.

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn var generelt tilsvarende de som er observert hos hypertensive voksne. Ingen generell klinisk relevant bivirkning har blitt observert på pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år, etter behandling med aliskiren i opptil ett år basert på fysisk utvikling, vurdert hos pasienter med primær eller sekundær hypertensjon, samt nevrokognitiv utvikling vurdert kun hos pasienter med sekundær hypertensjon (19 pasienter; 9 tidligere behandlet med aliskiren og 10 tidligere behandlet med enalapril) (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Det er kun begrensede data tilgjengelig vedrørende overdosering hos mennesker. Det mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten til aliskiren.

### Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer bør støttende tiltak iverksettes.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet; reninhemmer, ATC-kode: C09X A02

### Virkningsmekanisme

Aliskiren er en oral, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

### Farmakodynamiske effekter

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren PRA hos hypertensive pasienter med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med en gjennomsnittlig "peak/through" ratio for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Aliskiren har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med aliskiren monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte Rasilez 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumkanalblokkeren amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Aliskiren hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når den ble gitt i tillegg til

hydroklortiazid. Hos pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på 5 mg av kalsiumantagonisten amlodipin, hadde tilleggsbehandling med aliskiren 150 mg en blodtrykkssenkende effekt som tilsvarer en økning i amlodipin-dosen til 10 mg, men med en lavere forekomst av ødemer (2,1 % med aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg versus 11,2 % med amlodipin 10 mg).

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarer (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).

I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30 %  $\geq 75$  år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter. En samlet analyse av effekt og sikkerhet fra kliniske studier på opp til 12 måneders varighet, viste ingen statistisk signifikant forskjell i blodtrykkreduksjon mellom aliskiren 300 mg og aliskiren 150 mg hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år).

Hos overvektige, hypertensive pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på HCTZ 25 mg, ga tilleggsbehandling med aliskiren 300 mg en ytterligere blodtrykkreduksjon som var sammenlignbar med tilleggsbehandling med irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1 %) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med aliskiren alene. Hypotensjon var også mindre vanlig ( $< 1$  %) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirengruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. De endelige resultatene fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensintervall: 0,987, 1,218, 2-sidet  $p=0,0787$ ). I tillegg ble det sett en økt forekomst av bivirkninger med aliskiren sammenlignet med

placebo (38,2 % versus 30,3 %). Spesielt var det økt forekomst av nyredysfunksjon (14,5 % versus 12,4 %), hyperkalemi (39,1 % versus 29,0 %), hypotensjon-relaterte tilfeller (19,9 % versus 16,3 %) og slagendepunkter (3,4 % versus 2,7 %). Den økte forekomsten av slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Tillegg av 150 mg aliskiren (økt til 300 mg hvis dette ble tolerert) til konvensjonell behandling ble vurdert i en dobbelblindet placebokontrollert randomisert studie hos 1639 pasienter med redusert ejeksjonsfraksjon, innlagt på sykehus for et tilfelle av akutt hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV) som var hemodynamisk stabile ved utgangsnivå. Primært endepunkt var kardiovaskulær død eller reinnleggelse på sykehus med hjertesvikt innen 6 måneder; sekundære endepunkter ble vurdert innen 12 måneder.

Studien viste ingen fordel av aliskiren når det ble lagt til standard behandling for akutt hjertesvikt og en økt risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med diabetes mellitus. Studieresultatene indikerte en ikke-signifikant effekt av aliskiren med en hazard ratio på 0,92 (95 % konfidensintervall: 0,76-1,12;  $p=0,41$ , aliskiren vs. placebo). Forskjellige effekter av behandling med aliskiren ble rapportert for total dødelighet innen 12 måneder avhengig av om pasienten hadde diabetes mellitus eller ikke. I undergruppen av pasienter med diabetes mellitus var hazard ratioen 1,64 i favør av placebo (95 % konfidensintervall: 1,15-2,33), mens i undergruppen uten diabetes var hazard ratioen 0,69 i favør av aliskiren (95 % konfidensintervall: 0,50-0,94);  $p$ -verdi for interaksjon = 0,0003. Økt forekomst av hyperkalemi (20,9 % versus 17,5 %), nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon (16,6 % versus 12,1 %) og lavt blodtrykk (17,1 % versus 12,6 %) ble observert i aliskirengruppen sammenliknet med placebo, og var høyere hos pasienter med diabetes.

Aliskiren ble evaluert med tanke på gevinst i kardiovaskulær mortalitet og morbiditet i en dobbeltblindet aktivt kontrollert randomisert studie med 7064 pasienter med kronisk hjertesvikt og redusert venstre ventrikkle ejeksjonsfraksjon der 62 % av pasientene tidligere hadde hatt høyt blodtrykk. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulær død og første innleggelse på sykehus for hjertesvikt.

I denne studien ble aliskiren med en måldose på 300 mg sammenlignet med enalapril med en måldose på 20 mg når de ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte en betablokker (og en mineralkortikoid reseptorantagonist hos 37 % av pasientene) og diuretika etter behov. Studien evaluerte også kombinasjonen av aliskiren og enalapril. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 3,5 år. De endelige resultatene viste ikke statistisk at aliskiren var "non-inferior" sammenlignet med enalapril på det primære endepunktet. Imidlertid var det i hovedsak ingen forskjell i den observerte forekomsten mellom aliskiren og enalapril (hazard ratio på 0,99 med 95 % konfidensintervall: 0,90-1,10). Det var ingen signifikant gevinst ved å gi aliskiren sammen med enalapril (primært endepunkt: hazard ratio på 0,93 med 95 % konfidensintervall: 0,85-1,03,  $p = 0,1724$ , kombinasjon versus enalapril). Behandlingseffekter var like hos pasienter med diabetes og med nedsatt nyrefunksjon. Forekomsten av slag var ikke signifikant forskjellig mellom aliskiren og enalaprilgrupper (4,4 % versus 4,0 %; HR 1,12, 95 % konfidensintervall 0,848, 1,485) eller mellom kombinasjon og enalaprilgrupper (3,7 % versus 4,0 %; HR 0,93, 95 % konfidensintervall 0,697, 1,251). Forekomsten av bivirkninger hadde en tendens til å være høyere hos pasienter med diabetes, eller med  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , eller med alder  $\geq 65$  år; Det var imidlertid ingen forskjell mellom pasienter behandlet med aliskiren og de som ble behandlet med enalapril.

Forekomsten av visse bivirkninger var lik mellom aliskiren- og enalaprilgrupper mens det var økt forekomst av bivirkninger ved kombinasjon av aliskiren og enalapril: hyperkalemi (henholdvis 21,4 %, 13,2 % og 15,9 % for kombinasjon, aliskiren og enalapril), nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt (23,2 %, 17,4 % og 18,7 %) og hypotensjonsrelaterte hendelser (27,0 %, 22,3 % og 22,4 %).

Det var en statistisk signifikant økt forekomst av synkope med kombinasjonen av aliskiren og enalapril sammenlignet med enalapril i totalpopulasjonen (4,2 % versus 2,8 %, RR 1,51, 95 % konfidensintervall 1,11-2,05) og i undergruppene NYHA I/II samlet (4,8 % versus 3,0 %, RR 1,62, 95 % konfidensintervall 1,14-2,29).

Forekomsten av atrieflimmer var henholdsvis 11,1 %, 13,3 % og 11,0 % i kombinasjon, aliskiren og enalaprilgruppene.

Statistisk signifikant høyere funn i forekomsten av hjertesvikt og ischemisk slag ble også funnet for aliskiren sammenlignet med enalapril hos pasienter med NYHA I / II med hypertensjon, og ved forekomst av kronisk hjertesvikt og ventrikulær ekstrasystol hos pasienter med NYHA III / IV med hypertensjon. For kombinasjonen av aliskiren og enalapril var det statistisk signifikante forskjeller i frekvensen av ustabil angina sammenlignet med enalapril.

Ingen klinisk relevant forskjell i effekt eller sikkerhet ble observert i undergruppen av eldre pasienter med en historie med hypertensjon og kronisk hjertesvikt klasse I-II sammenlignet med den totale studiepopulasjonen.

### Elektrofysiologi i hjertet

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

### Pediatrisk populasjon

I en multisenter, randomisert, dobbeltblind, 8-ukers studie med aliskiren som monoterapi (3 dosegrupper med vektinndeling  $\geq 20$  kg til  $< 50$  kg;  $\geq 50$  kg til  $< 80$  kg;  $\geq 80$  kg til  $< 150$  kg): lav 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; middels 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; og høy dose 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], med et bredt doseforhold mellom lav, middels og høye dosegrupper [1:6:24]) hos 267 pediatrisk hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år, de fleste med overvekt/fedme, senket aliskiren kontor- og det ambulatoriske blodtrykket på en doseavhengig måte i løpet av den innledende 4-ukers dose-bestemmende fasen av studien (fase 1). I den etterfølgende 4-ukers randomiserte tilbaketrekningsfasen av studien (fase 2), overlappet imidlertid effekten av aliskiren med effekten observert hos pasienter som byttet til placebo i alle dosegruppene (lav,  $p= 0,8894$ ; middels,  $p= 0,9511$ ; høy,  $p= 0,0563$ ). De gjennomsnittlige forskjellene mellom aliskiren og placebo for de lave og middels dosegruppene var  $< 0,2$  mmHg. Behandlingen med aliskiren ble godt tolerert i denne studien.

Denne studien ble utvidet med en 52-ukers dobbeltblind, randomisert studie for å vurdere sikkerhet, toleranse og effekt av aliskiren sammenlignet med enalapril hos 208 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år (ved baseline i forrige studie. Startdosen i hver gruppe ble bestemt ut ifra vekt med tre grupper:  $\geq 20$  til  $< 50$  kg,  $\geq 50$  til  $< 80$  kg, og  $\geq 80$  til  $\leq 150$  kg. Startdosene for aliskiren var henholdsvis 37,5/75/150 mg i lav, middels og høy vektgruppe. Startdosene for enalapril var henholdsvis 2,5/5/10 mg i lav, middels og høy vektgruppe. Hvis det var medisinsk nødvendig å få kontroll på gjennomsnittlig sittende systolisk blodtrykk (dvs. msSBP bør være mindre enn 90 persentil for pasientens alder, kjønn og høyde) i vektgruppen  $\geq 80$  til  $\leq 150$  kg, var valgfri titrering av de respektive dosene av studielegemidlene opp til det nest høyeste vektbaserte dosenivået tillatt. Dette kunne gjøres ved å doble dosen med hver av de to dosetitreringene opp til 600 mg (høyeste undersøkte dose til voksen) for aliskiren og 40 mg for enalapril. Totalt sett var gjennomsnittsalderen hos pasientene 11,8 år hvorav 48,6 % i aldersgruppen 6-11 år og 51,4 % i aldersgruppen 12-17 år. Gjennomsnittsvekt var 68,0 kg og 57,7 % av pasientene hadde BMI større enn eller lik 95 persentilen for alder og kjønn. På slutten av denne forlengelsesstudien var endringer i msSBP fra baseline lik resultatene fra den opprinnelige studien med aliskiren sammenlignet med enalapril (-7,63 mmHg mot -7,94 mmHg) når hele datasettet ble analysert. Derimot ble ikke non-inferiority signifikansen opprettholdt da analysen ble gjort på per-protocol data hvor minste kvadrats gjennomsnittsendring i msSBP fra baseline var -7,84 mmHg med aliskiren og -9,04 mmHg med enalapril. I tillegg, på grunn av muligheten for opptitrering av dosen om medisinsk nødvendig for å kontrollere msSBP, kan ingen konklusjon trekkes på riktig dosering av aliskiren hos pasienter i alderen 6 til 17 år.

Etter de første 52 ukene av forlengelsesstudien ble kvalifiserte barn, både jenter og gutter, i alderen 6 til 17 år med primær eller sekundær hypertensjon inkludert i studien for ukene 52 til 104. Dette var en ikke-intervensjon observasjonsforlengelsesstudie uten behandling for å evaluere LT-vekst og

utvikling, gjennom høyde- og vektmålinger, med ekstra nevrokognitive og nyrefunksjons-evalueringer, da oppfølgingstilak ble utført kun hos pasienter med sekundær hypertensjon (19 pasienter: 9 tidligere behandlet med aliskiren og 10 tidligere behandlet med enalapril).

Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlig endring i vekt, høyde eller BMI mellom behandlingsgruppene fra baseline til LT-besøk 18 (uke 104) (primær analyse).

Etter 104 uker (ved LT-besøk 19 [uke 156]) var det LS (Least Square, minste kvadrat) gjennomsnittlige reduksjoner fra baseline i vekt og BMI hos begge behandlingsgruppene, med en noe større reduksjon i aliskiren sammenlignet med enalapril-behandlingsgruppen.

Det var en større LS gjennomsnittlig økning fra baseline i høyde etter 104 uker (ved LT-besøk 19 [uke 156], sekundær hypertensjon-pasienter) sammenlignet med økningen som ble observert etter 52 uker (ved LT-besøk 18 [uke 104], primær hypertensjon-pasienter), som er å forvente hos disse pediatrike pasientene som vokser.

Resultatene av nevrokognitive vurderinger viser noen forbedringer i de fleste testscoringene, uten betydningsfull forskjell mellom behandlingsgruppene.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med aliskiren i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 85 % og AUC med 70 %. Måltid med lavt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 76 % og  $AUC_{0-tau}$  med 67 % ved "steady state" hos hypertensive pasienter. Effekten av aliskiren var imidlertid lik når det ble tatt med et lett måltid eller i fastende tilstand. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

### Transportmolekyler

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle.

### Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

### Biotransformasjon

Omtrent 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metaboliseringen.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78 %). Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

## Linearitet/ikke-linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og  $C_{max}$  på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

## Pasientkarakteristika

Aliskiren er et effektivt antihypertensivum til behandling én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

### Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og  $C_{max}$  for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen av behandling er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Det er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av  $C_{max}$ , opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

### Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Eldre pasienter i alderen 65 år og eldre

AUC er 50 % høyere hos eldre (> 65 år) enn hos yngre personer. Kjønn, vekt og etnisk tilhørighet har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken til aliskiren.

### Pediatrik populasjon

I en farmakokinetisk studie på aliskirenbehandling av 39 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år som ble gitt daglige doser på 2 mg/kg eller 6 mg/kg aliskiren administrert som granulater (3,125 mg/tablett), var farmakokinetiske parametere tilsvarende som hos voksne. Resultatet av denne studien antydte ikke at alder, kroppsvekt eller kjønn har noen signifikant effekt på systemisk eksponering av aliskiren (se pkt. 4.2).

I en 8-ukers randomisert, dobbeltblind studie med aliskiren som monoterapi hos 267 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år, de fleste med overvekt/fedme, var fastende "trough"-konsentrasjoner av aliskiren ved dag 28 sammenlignbare med de som ble observert i andre studier hos både voksne og barn som brukte tilsvarende doser med aliskiren (se pkt. 5.1).

Resultater fra en in vitro MDR1 human vevsstudie antydte et alders- og vevsavhengig mønster for MDR1-(P-gp) transportermodning. En høy interindividuell variasjon av mRNA ekspresjonsnivå ble observert (opptil 600 ganger). Hepatisk MDR1 mRNA-ekspresjon var statistisk lavere i prøver fra foster, nyfødte og spedbarn opptil 23 måneder.



Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås. Det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent MDR1 (P-gp)-system (se avsnittet "Transportmolekyler" over og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3).

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologiske studier med aliskiren avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale (gastrointestinaltrakt) irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale ved aliskiren i en 2-årig studie hos rotter og en 6-måneders studie hos transgene mus. Funn av ett adenom i kolon og ett adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant.

Selv om det er kjent at aliskiren har et lokalt (gastrointestinaltrakt) irritasjonspotensiale ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenisitsstudien hos rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagent potensiale i *in vitro* og *in vivo* mutagenisitsstudier.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenisitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

#### Juvenile dyrestudier

Toksisitsstudier hos 8 dager gamle rotter viste at administrering av aliskiren på 100 mg/kg/dag og 300 mg/kg/dag (2,3- og 6,8 ganger maksimal anbefalt human dose) var assosiert med høy mortalitet og alvorlig morbiditet. I en annen toksisitsstudie hos 14 dager gamle rotter viste det seg at administrering av aliskiren på 300 mg/kg/dag (8,5 ganger maksimal anbefalt human dose) var assosiert med forsinket mortalitet. Den systemiske eksponeringen hos 8 dager gamle rotter var >400 ganger høyere enn hos voksne rotter. Resultater fra en mekanistisk studie viser at MDR1 (P-gp) genuttrykk hos juvenile rotter var betydelig lavere sammenlignet med voksne rotter. Den økte aliskireneksponeringen hos juvenile rotter ser ut til å i hovedsak skyldes mangel på modning av P-gp i mage-tarm kanalen. Det foreligger derfor en potensiell risiko for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent MDR1 efflukssystem (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Krysspovidon, type A  
Magnesiumstearat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon K-30  
Kolloidal vannfri silika  
Hypromellose, substitusjonstype 2910 (3 mPa s)  
Makrogol 4000  
Talkum  
Svart jernoksid(E 172)  
Rød jernoksid (E 172)  
Titandioksid (E 171)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### Rasilez 150 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Enkeltpakninger inneholdende 56x1 tabletter i perforerte endose blisterpakninger.

Multipakninger inneholdende 280 (20x14) tabletter.

Multipakninger inneholdende 98 (2x49x1) tabletter i perforerte endose blisterpakninger.

### Rasilez 300 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Enkeltpakninger inneholdende 56x1 tabletter i perforerte endose blisterpakninger.

Multipakninger inneholdende 280 (20x14) tabletter.

Multipakninger inneholdende 98 (2x49x1) tabletter i perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### Rasilez 150 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/07/405/021-030

### Rasilez 300 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/07/405/031-040

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2007

Dato for siste fornyelse: 22. mai 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR ENHETSPAKNING INNEHOLDENDE PCTFE/PVC  
BLISTERPAKNINGER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez 150 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**  
**BLISTER (KALENDERPAKNING)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez 150 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Noden Pharma DAC

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PCTFE/PVC BLISTERPAKNINGER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez 150 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges enkeltvis.  
49 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez 150 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PCTFE/PVC BLISTERPAKNINGER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez 150 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 280 (20 pakker á 14) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 98 (2 pakker á 49 x 1) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR ENHETSPAKNING INNEHOLDENDE PCTFE/PVC  
BLISTERPAKNINGER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez 300 mg filmdrasjerte tablett  
aliskiren

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tablett  
28 filmdrasjerte tablett  
30 filmdrasjerte tablett  
50 filmdrasjerte tablett  
56 filmdrasjerte tablett  
56 x 1 filmdrasjerte tablett  
90 filmdrasjerte tablett  
98 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez 300 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**  
**BLISTER (KALENDERPAKNING)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez 300 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Noden Pharma DAC

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PCTFE/PVC BLISTERPAKNINGER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez 300 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges enkeltvis.  
49 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez 300 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PCTFE/PVC BLISTERPAKNINGER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez 300 mg filmdrasjerte tablett  
aliskiren

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 280(20 pakker á 14) filmdrasjerte tablett  
Multipakning: 98 (2 pakker á 49 x 1) filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez 300 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Rasilez 150 mg filmdrasjerte tabletter**

**Rasilez 300 mg filmdrasjerte tabletter**

Aliskiren

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rasilez er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rasilez
3. Hvordan du bruker Rasilez
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rasilez
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Rasilez er og hva det brukes mot**

Dette legemidlet inneholder et virkestoff som heter aliskiren. Aliskiren tilhører en legemiddelklasse som kalles reninhemmere. Reninhemmere reduserer mengden angiotensin II som produseres av kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av, og blodtrykket senkes.

Dette hjelper til med å senke høyt blodtrykk hos voksne pasienter. Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

### **2. Hva du må vite før du bruker Rasilez**

#### **Bruk ikke Rasilez**

- dersom du er allergisk overfor aliskiren eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med lege dersom du tror du kan være allergisk.
- hvis du har opplevd følgende former for angioødem (åndenød eller problemer med å svelge eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge):
  - angioødem ved bruk av aliskiren.
  - arvelig angioødem.
  - angioødem uten kjent årsak.
- de siste 6 månedene av en graviditet, eller dersom du ammer, se avsnittet ”Graviditet og amming”.
- hvis du bruker ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt), itrakonazol (et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner) eller kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme).

- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling mot høyt blodtrykk med legemidler fra noen av de følgende legemiddelgruppene:
  - en angiotensinkonverterende enzym-hemmer, f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril eller
  - en angiotensin II-reseptorantagonist, f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan.
- dersom pasienten er under 2 år gammel.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før du bruker Rasilez:

- hvis du bruker diuretika (en type legemiddel, også kjent som vanndrivende tabletter, som øker urinproduksjonen).
- dersom du får behandling mot høyt blodtrykk med legemidler fra noen av de følgende legemiddelgruppene:
  - en angiotensinkonverterende enzym-hemmer, f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril eller
  - en angiotensin II-reseptorantagonist, f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan.
- hvis du har nedsatt nyrefunksjon vil legen din nøye vurdere om dette legemidlet er egnet for deg og vil kanskje igangsette tettere oppfølging av deg.
- hvis du tidligere har opplevd angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge). Dersom dette oppstår, skal du slutte å bruke dette legemidlet og kontakte legen din.
- hvis du har nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i en eller begge nyrene).
- hvis du har alvorlig kongestiv hjertesvikt (en form for hjertesvikt der hjertet ikke kan pumpe tilstrekkelig med blod rundt i kroppen).

Dersom du har alvorlig og vedvarende diaré bør du slutte å bruke Rasilez.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også avsnittet ”Bruk ikke Rasilez”.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet må ikke brukes hos barn i alderen 0 til 2 år. Bør ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år og anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom i alderen 6 til 18 år. Sikkerheten og fordelene med dette legemidlet er ikke kjent i denne populasjonen.

### **Eldre**

Vanlig anbefalt startdose av aliskiren hos eldre pasienter i alderen 65 år og eldre er 150 mg. Hos de fleste pasienter i alderen 65 år og eldre viser dosen på 300 mg av Rasilez ingen ytterligere effekt på reduksjon av blodtrykket sammenlignet med dosen på 150 mg.

### **Andre legemidler og Rasilez**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:

- legemidler som øker mengden av kalium i blodet ditt. Disse inkluderer kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd.
- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, eller vanndrivende tabletter, som brukes til å øke urinproduksjonen.
- en angiotensin II-reseptorantagonist (ARB) eller en angiotensinkonverterende enzym-hemmer (se også avsnittene ”Bruk ikke Rasilez” og ”Advarsler og forsiktighetsregler”).
- ketokonazol, et legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner.
- verapamil, et legemiddel som brukes for å senke høyt blodtrykk, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris.

- enkelte typer smertestillende som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

### **Inntak av Rasilez sammen med mat og drikke**

Du bør ta dette legemidlet enten sammen med et lett måltid eller utenom måltid, én gang daglig, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør unngå å ta dette legemidlet sammen med fruktjuice og/eller drikke som inneholder planteekstrakter (inkludert urtete), da dette kan redusere effekten av legemidlet.

### **Graviditet og amming**

#### Graviditet

Du må ikke ta dette legemidlet hvis du er gravid (se avsnittet "Bruk ikke Rasilez"). Slutt å bruke dette legemidlet umiddelbart og snakk med legen din dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med dette legemidlet før du blir gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for dette legemidlet. Det er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

#### Amming

Informer legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Dette legemidlet er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan gjøre deg svimmel, og det kan påvirke konsentrasjonsevnen din. Før du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppmerksomhetskrevede aktiviteter må du være sikker på at du vet hvordan du reagerer på effekten av dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Rasilez**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg helt normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Den vanlige startdosen er en tablett på 150 mg én gang daglig. Den blodtrykksenkende effekten inntreffer i løpet av 2 uker etter behandlingsstart.

### **Eldre personer**

Vanlig anbefalt startdose av aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos flertallet av pasienter i alderen 65 år eller eldre, viser en dose på 300 mg aliskiren ingen ytterligere fordeler når det gjelder reduisering av blodtrykket sammenlignet med doser på 150 mg.

Avhengig av hvordan du responderer på behandlingen kan det hende legen vil forskrive en høyere dose, en tablett på 300 mg én gang daglig. Legen kan forskrive dette legemidlet sammen med andre legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk.

### **Administrasjonsmåte**

Svelg tablettene hel sammen med litt vann. Du bør ta dette legemidlet én gang daglig, alltid med eller alltid uten mat, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Pasienter bør fastsette en passende daglig tidsplan for legemiddelinntak og opprettholde et fast tidsmessig forhold med matinntak. Du bør unngå å ta dette legemidlet sammen med fruktjuice og/eller drikke som inneholder planteekstrakter (inkludert urtete). Legen din kan justere dosen din underveis i behandlingen avhengig av blodtrykket ditt.

### **Dersom du tar for mye av Rasilez**

Dersom du ved et uhell har tatt for mange tabletter av dette legemidlet må du oppsøke lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

### **Dersom du har glemt å ta Rasilez**

Dersom du glemmer å ta en dose av legemidlet skal du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du derimot ta den neste tablett til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Noen bivirkninger kan være alvorlige (frekvens ikke kjent):**

Et fåtall pasienter har opplevd alvorlige bivirkninger. **Snakk med legen din umiddelbart dersom noe av det følgende inntreffer:**

- Alvorlig allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, hevelse i ansikt eller leppe eller tunge, pustevansker, svimmelhet.

### **Mulige bivirkninger:**

Vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 10 personer): Diaré, leddsmerter (artralgi), høyt nivå av kalium i blodet, svimmelhet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer): Hudutslett (dette kan også være et tegn på allergiske reaksjoner eller angioødem – se ”Sjeldne” bivirkninger nedenfor), nyreproblemer inkludert akutt nyresvikt (kraftig nedsatt urinproduksjon), hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem), alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber), lavt blodtrykk, palpitasjoner, hoste, kløe, kløende utslett (urticaria), forhøyede leverenzymmer.

Sjeldne (kan forekomme hos færre enn 1 av 1000 personer): økt nivå av kreatinin i blodet, redusert nivå av hemoglobin i blodet (anemi), redusert nivå av røde blodceller, rødfarget hud (erytem).

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): følelse av rotasjon, lavt natriumnivå i blodet, kortpustethet, kvalme, oppkast, tegn på leversykdommer (kvalme, tap av matlyst, mørkfarget urin eller gulfarging av huden og øyne).

**Snakk med legen din dersom noen av disse bivirkningene påvirker deg alvorlig. Du må kanskje slutte med Rasilez.**

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Rasilez**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Rasilez

- Virkestoff er aliskiren (som hemifumarat).

#### Rasilez 150 mg filmdrasjerte tablett

- Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og Rasilez 300 mg filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren. Andre innholdsstoffer er krysspovidon type A, hypromellose substitusjonstype 2910 (3 mPa s), magnesiumstearat, makrogol 4000, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K-30, kolloidal vannfri silika, talkum, titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172), rød jernoksid (E 172).

#### Rasilez 300 mg filmdrasjerte tablett

- Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat). Andre innholdsstoffer er krysspovidon type A, hypromellose substitusjonstype 2910 (3 mPa s), magnesiumstearat, makrogol 4000, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K-30, kolloidal vannfri silika, talkum, titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172), rød jernoksid (E 172).

### Hvordan Rasilez ser ut og innholdet i pakningen

Rasilez 150 mg filmdrasjerte tablett er lyserosa, bikonvekse, runde tablett merket med "IL" på en side og "NVR" på den andre siden.

Rasilez 300 mg filmdrasjerte tablett er lyserøde, bikonvekse, ovale tablett merket med "IU" på en side og "NVR" på den andre siden.

Rasilez 150 mg filmdrasjerte tablett er tilgjengelig i følgende pakninger:

- Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tablett
- Enkeltpakninger inneholdende 56x1 tablett i perforerte endose blisterpakninger
- Multipakninger inneholdende 280 (20x14) tablett
- Multipakninger inneholdende 98 (2x49x1) tablett i perforerte endose blisterpakninger

Rasilez 300 mg filmdrasjerte tablett er tilgjengelig i følgende pakninger:

- Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tablett
- Enkeltpakninger inneholdende 56x1 tablett i perforerte endose blisterpakninger
- Multipakninger inneholdende 280 (20x14) tablett
- Multipakninger inneholdende 98 (2x49x1) tablett i perforerte endose blisterpakninger

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert 02/2023**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>