

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 25 mg lactose (som monohydrat) og 24,5 mg hvedestivelse.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 50 mg lactose (som monohydrat) og 49 mg hvedestivelse.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 25 mg lactose (som monohydrat) og 24,5 mg hvedestivelse.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 50 mg lactose (som monohydrat) og 49 mg hvedestivelse.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukkede tabletter.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

Hvid, udadbuget, oval, filmovertukken tablet, præget med "LCI" på den ene side og "NVR" på den anden.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertukne tabletter

Svagt gul, udadbuget, oval, filmovertukken tablet, præget med "CLL" på den ene side og "NVR" på den anden.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

Violet-hvid, udadbuget, oval, filmovertukken tablet, præget med "CVI" på den ene side og "NVR" på den anden.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Lysegul, udadbuget, oval, filmovertrukken tablet, præget med "CVV" på den ene side og "NVR" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne.

Rasilez HCT er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren eller hydrochlorthiazid anvendt alene.

Rasilez HCT er indiceret som erstatningsterapi hos patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren og hydrochlorthiazid, givet samtidigt, på samme dosisniveau som i kombinationen.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Rasilez HCT er en tablet pr. dag.

Den antihypertensive effekt er normalt til stede inden for 1 uge og den maksimale effekt ses generelt inden for 4 uger.

Dosering til patienter, der ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren eller hydrochlorthiazid monoterapi

Det anbefales at foretage individuel dosistitrering med de enkelte komponenter, inden der skiftes til den faste kombination. Når det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren 150 mg eller hydrochlorthiazid 12,5 mg anvendt alene.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren 150 mg eller hydrochlorthiazid 25 mg anvendt alene eller med Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren 300 mg eller hydrochlorthiazid 12,5 mg anvendt alene eller med Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren 300 mg eller hydrochlorthiazid 25 mg anvendt alene eller med Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg eller Rasilez HCT 150 mg/25 mg.

Hvis blodtrykket ikke er under kontrol efter 2-4 ugers behandling kan dosis titreres op til en maksimal daglig dosis på 300 mg/25 mg Rasilez HCT. Dosis bør være individuel og tilpasses patientens kliniske respons.

Dosering ved erstatningsterapi

Patienter, som får aliskiren og hydrochlorthiazid fra hver sin tablet, kan for nemhedens skyld skifte til Rasilez HCT med den samme dosis af hver komponent.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Rasilez HCT kontraindiceret til patienter med anuri og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Rasilez HCT er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion og der skal udvises forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion eller med progressiv leversygdom. Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Ældre (over 65 år)

Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatrisk population

Rasilez HCT er kontraindiceret til børn fra fødslen og op til 2 år. Rasilez HCT bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år på grund af sikkerhedsproblemer, der skyldes potentiel overeksponering for aliskiren (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3). Rasilez HCTs sikkerhed og virkning hos børn i alderen fra 6-17 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Brug af Rasilez anbefales ikke til denne population.

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med lidt vand. Rasilez HCT bør tages én gang daglig, altid med eller altid uden mad, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Patienter bør indføre en passende daglig rutine for lægemiddelindtagelsen og fastholde en rutine i forhold til madindtagelse. Indtagelse af frugtjuice og/eller drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer) sammen med Rasilez HCT bør undgås (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre sulfonamidderivater.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Stærkt nedsat nyrefunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Hyponatriæmi, hyperkalcæmi, symptomatisk hyperurikæmi og refraktær hypokaliæmi.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Brug af aliskiren sammen med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein- (P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (fx quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Samtidig brug af Rasilez HCT sammen med en angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere (ACE) eller en angiotensin-II receptorblokkere (ARB) er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Børn fra fødslen og op til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Generelt

Ved alvorlig og vedvarende diarré bør Rasilez HCT seponeres (se pkt. 4.8).

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, synkope, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af aliskiren med en ACE-hæmmer eller en ARB frarådes derfor. Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

Hjertesvigt

Aliskiren bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært hjertesvigt (New York Heart Association (NYHA) klasse III-IV) (se pkt. 5.1). Rasilez HCT skal anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt pga. begrænsede kliniske effekt- og sikkerhedsdata.

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren anvendes til patienter med hjertesvigt, der behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter i behandling med Rasilez HCT i følgende tilfælde:

- Patienter med markant væskemangel eller patienter med natriummangel (fx patienter, der får høje doser diuretika) eller
- Anvendelse af aliskiren sammen med andre stoffer, der virker på RAAS.

Væske- og natriummangel bør korrigeres før administration af Rasilez HCT, eller behandlingen skal indledes under nøje klinisk overvågning.

Elektrolytforstyrrelser

Behandling med Rasilez HCT bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidig forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage hypokaliæmi og forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Thiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med tilstande, som indebærer øget kaliumtab, fx med salttabende nefropati eller præ-renal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis der opstår hypokaliæmi under behandling med hydrochlorthiazid, bør Rasilez HCT seponeres, indtil stabil kaliumbalance er genoprettet. Selvom hypokaliæmi kan udvikle sig ved brug af thiaziddiuretika, kan samtidig behandling med aliskiren muligvis reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, hos patienter, der oplever kraftig diurese, hos patienter, der har mangelfuld oral indtagelse af elektrolytter, og hos patienter, der samtidig modtager behandling med kortikosteroider eller adrenocorticotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Omvendt er der efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis (se pkt. 4.5 og 4.8).

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og forværre allerede

eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med Rasilez HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Der er ingen dokumentation for, at Rasilez HCT vil reducere eller forhindre diuretikainduceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt mildt og kræver sædvanligvis ingen behandling.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitoreres regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse i calciummetabolismen. Rasilez HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Rasilez HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Rasilez HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium-, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Rasilez HCT er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller anuri (se pkt. 4.2 og 4.3).

Der er ingen erfaring med brug af Rasilez HCT til patienter, der for nylig har fået foretaget en nyretransplantation. Rasilez HCT skal anvendes med forsigtighed til patienter, som for nylig har fået foretaget en nyretransplantation, pga. begrænsede kliniske effekt- og sikkerhedsdata.

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (fx pga. blodtab, alvorlig og vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Akut nyresvigt, som er reversibel ved behandlingsophør, er efter markedsføring rapporteret hos risikopatienter, som fik aliskiren. I tilfælde af at der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Nedsat leverfunktion

Der er ingen data fra brug af Rasilez HCT hos patienter med nedsat leverfunktion. Rasilez HCT kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion og skal anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom. Justering af den første dosis er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Der skal udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Nyrearteriestenose og renovaskulær hypertension

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Rasilez HCT til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller brug af Rasilez HCT hos patienter med en nyre. Der er dog en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Anafylaktisk reaktioner og angioødem

Der er set anafylaktiske reaktioner under behandling med aliskiren efter markedsføring (se pkt. 4.8). Angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge), er blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde optrådt efter brug af et andet lægemiddel, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er der set angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er (se pkt. 4.8).

I et observationsstudie udført efter markedsføring er der set øget risiko for angioødem ved administration af aliskiren sammen med ACE-hæmmere eller ARB'er. Virkningsmekanismen er ikke klarlagt. Generelt frarådes dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af aliskiren med en ACE-hæmmer eller en ARB (se punktet "Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)" herover samt pkt. 4.5 og 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter disponeret for allergi.

Patienter med angioødem i anamnesen kan have en øget risiko for angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren ordineres til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis anafylaktiske reaktioner eller angioødem opstår, skal Rasilez HCT seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt. Patienter skal informeres om at kontakte læge, hvis de udvikler tegn på allergiske reaktioner, specielt vejrtrækningsproblemer eller synkebesvær, hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber eller tunge. Hvis tunge, glottis eller svælg er involveret, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde frie luftveje.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus. I tilfælde af klinisk mistanke om systemisk lupus erythematosus (SLE) skal Rasilez HCT seponeres omgående, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumkoncentrationen af kolesterol, triglycerider og af urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin og orale antidiabetika være påkrævet.

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Rasilez HCT kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi (se pkt. 4.3). Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse calciummetabolismen. Rasilez HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Rasilez HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med Rasilez HCT, anbefales det at seponere

behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Koroidal effusion, akut myopi og sekundær lukketvinklet glaukom

Sulfonamid eller sulfonamidaflødte lægemidler kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i koroidal effusion med synsfeltdefekt, forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter start af lægemidlet. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje prompte medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Generelt

En for stor reduktion af blodtrykket kan hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom føre til myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme, men ses hyppigst hos patienter med allergi eller astma.

Hjælpestoffer

Rasilez HCT indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktoseintolerans eller glucose/galactosemalabsorption.

Rasilez HCT indeholder hvedestivelse. Hvedestivelsen i dette lægemiddel indeholder kun meget lidt gluten (under 100 ppm), og det er meget usandsynligt, at det vil skabe problemer, hvis du har kronisk fedtdiaré (cøliaki). Én dosisenhed indeholder højst 100 mikrogram gluten. Hvis du har hvedeallergi (bortset fra cøliaki), bør du ikke tage denne medicin. Du skal tale med din læge, inden du tager lægemidlet.

Pædiatrisk population

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-substrat, og der kan muligvis forekomme overeksponering for aliskiren hos børn med umodent P-gp-lægemiddeltransportsystem. Alderen, hvor transportsystemet er modent, kan ikke fastsættes (se pkt. 5.2 og 5.3). Derfor er Rasilez HCT kontraindiceret hos børn fra fødslen og op til 2 år og bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år (se pkt. 4.2 og 4.3). Aliskirens sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6-17 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Rasilez HCT

Lægemidler, som påvirker serumkalium

Hydrochlorthiazids kaliumudtømmende virkning dæmpes ved aliskirens kaliumbesparende virkning. Denne virkning af hydrochlorthiazid på serumkalium ville imidlertid forventes at blive gjort mere virkningsfuld af andre lægemidler forbundet med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, afføringsmidler, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin, salicylsyrederivater). Omvendt kan samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser

Regelmæssig overvågning af serumkalium anbefales, når Rasilez HCT administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (fx digitalis glykosider, antiarytmika).

Non-steroidale-anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre og ikke-selektive NSAID

NSAID kan reducere aliskirens antihypertensive effekt. NSAID kan også svække hydrochlorthiazids diuretiske og antihypertensive effekt.

Hos visse patienter med svækket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan administration af aliskiren og hydrochlorthiazid sammen med NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktion, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Anvendelse af Rasilez HCT sammen med et NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Andre antihypertensive lægemidler

Rasilez HCT's antihypertensive virkning kan øges ved samtidig brug af andre antihypertensiva. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration med andre hypertensiva.

Yderligere information om interaktioner med aliskiren

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

Potente P-gp-hæmmere

Et interaktionsstudie med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, viste, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger C_{max} af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og C_{max} af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anbefales ikke (se pkt. 4.2)

Frugtjuice og drikkevarer indeholdende planteekstrakter

Indtagelse af frugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og C_{max} for aliskiren. Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med 150 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med 300 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Indtagelse af appelsin- eller æblejuice sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på hhv. 62 % eller 63 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes hæmning af organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren i mave-tarmkanalen, forårsaget af frugtjuice. På grund af risiko for terapisvigt bør frugtjuice ikke tages sammen med Rasilez HCT. Virkningen af drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer) på absorptionen af aliskiren er ikke undersøgt. Imidlertid er stoffer, der potentielt kan hæmme organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren, i vid udstrækning til stede i frugt, grøntsager og mange andre planteprodukter. Derfor bør drikkevarer indeholdende planteekstrakter, inklusive urteteer, ikke indtages sammen med Rasilez HCT.

Dobbelt RAAS-blokade med aliskiren, ARB'er eller ACE-hæmmere

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af RAAS ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, ARB'er eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Forsigtighed påkrævet ved samtidig brug

Interaktioner med P-glykoprotein

I prækliniske studier er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og biliære udskillelse (se pkt 5.2). Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i kliniske studier. Andre P-gp-induktorer (perikon) kan muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet

undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer optagelsen af et stort udvalg af substrater i væv, og P-gp kan øge væv:plasma-koncentrationsforholdet. Derfor kan P-gp-induktorer muligvis øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for lægemiddelinteraktioner ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af, i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske studier. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der tilrådes rutinemæssig monitorering, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig.

Non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

NSAID kan reducere aliskirens antihypertensive effekt. Hos visse patienter med påvirket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan samtidig administration af aliskiren og NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Kombination af aliskiren og NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Furosemid og torasemid

Samtidig oral administration af aliskiren og furosemid havde ingen effekt på aliskirens farmakokinetik, men reducerede eksponeringen af furosemid med 20-30 % (effekten af aliskiren på furosemid, administreret intramuskulært eller intravenøst, er ikke blevet undersøgt). Efter gentagne furosemiddoser (60 mg/dag), administreret samtidig med aliskiren (300 mg/dag) til patienter med hjertesvigt, var udskillelsen af natrium i urinen og urinvoluminet reduceret med henholdsvis 31 % og 24 % i de første 4 timer, sammenlignet med furosemid alene. Gennemsnitsvægten af patienter i samtidig behandling med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var højere end vægten af patienter behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Der blev observeret mindre ændringer i furosemids farmakokinetik og effekt ved aliskiren 150 mg/dag.

De kliniske data indikerede ikke, at der blev anvendt højere doser af torasemid ved samtidig behandling med aliskiren. Den renale udskillelse af torasemid vides at være medieret af organisk anion-transportere (OAT). Aliskiren udskilles minimalt gennem nyrerne, og kun 0,6 % af aliskirendosis genfindes i urinen efter oral administration (se pkt. 5.2). Aliskiren kan dog potentielt reducere plasmakoncentrationen af torasemid ved at interferere med absorptionsprocessen, da aliskiren er vist at være substrat for det organisk anion-transporterende polypeptid 1A2 (OATP1A2) (se punktet 'Interaktion med hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP' nedenfor)).

Hos patienter, der behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid, anbefales det derfor at monitorere virkningen af furosemid eller torasemid ved initiering og justering af furosemid-, torasemid- eller aliskirenbehandling for at undgå ændringer i det ekstracellulære væskevolumen og potentielle situationer med volumen-overload (se pkt. 4.4).

Warfarin

Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Fødeindtagelse

Selvom måltider (med højt eller lavt fedtindhold) har vist sig at reducere absorptionen af aliskiren betragteligt, har effekten af aliskiren vist sig at være den samme uanset om det tages med et let måltid eller uden et måltid (se pkt.4.2). Tilgængelige kliniske data tyder ikke på en additiv effekt af forskellige typer af mad og/eller drikkevarer. Imidlertid er potentialet for nedsat biotilgængelighed af aliskiren pga. en additiv effekt ikke undersøgt og kan derfor ikke udelukkes. Indtagelse af aliskiren sammen med frugtjuice eller drikkevarer indeholdende planteekstrakter, inklusive urteteer, bør undgås.

Farmakokinetiske interaktioner med andre lægemidler

- Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier, inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlorthiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.
- Administration af aliskiren sammen med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↓29 %) eller cimetidin (↑19 %) resulterede i ændring af C_{max} eller AUC for aliskiren på mellem 20 % og 30 %. Ved administration sammen med atorvastatin steg AUC og C_{max} for aliskiren ved *steady state* med 50 %. Samtidig administration af aliskiren havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering af aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.
- Aliskiren kan nedsætte biotilgængeligheden af digoxin og verapamil i let grad.

Interaktioner med CYP

Aliskiren hæmmer ikke CYP-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af CYP-enzymet. Derfor forventes ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP-isoenzymer. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også andre afsnit om P-gp-interaktioner i pkt. 4.5).

P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og C_{max} for aliskiren øget med 50 % ved *steady state*. I forsøgsdyr er det blevet vist, at P-gp har stor indflydelse på aliskirens biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af aliskiren.

Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se punkt 4.5 "Frugtjuice og drikkevarer indeholdende planteekstrakter" ovenfor).

Yderligere information om interaktioner med hydrochlorthiazid

Ved samtidig administration kan følgende lægemidler interagere med thiaziddiuretika:

Lithium

Lithiums nyreclearance nedsættes af thiazider; derfor kan risikoen for lithiumtoksicitet øges med hydrochlorthiazid. Kombinationen af lithium og hydrochlorthiazid anbefales ikke. Hvis denne kombination viser sig at være væsentlig, anbefales nøje monitorering af serumlithiumniveauet under samtidig brug.

Lægemidler som kan forårsage torsades de pointes

På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan forårsage *torsades de pointes* især Klasse Ia og Klasse III antiarytmika og visse antipsykotika.

Lægemidler der påvirker serumnatrium

Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler.

Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)

Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.

Digoxin og andre digitalisglykosider

Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjerterytmier.

D-vitamin og calciumsalte

Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.

Antidiabetika (fx insulin og orale midler)

Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika (se pkt. 4.4). Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktatacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt forårsaget af hydrochlorthiazid.

Betablokkere og diazoxid

Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.

Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica

Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet:

Antikolinerge midler (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømmingshastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiaziddiuretika.

Amantadin

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

Ionbytterresiner

Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af dosen af hydrochlorthiazid og anionbytter således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytter kan dog muligvis minimere interaktionen.

Cytotoksiske midler

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende muskelrelaksantia såsom curarederivater.

Alkohol, barbiturater og narkosemidler

Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtryksænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.

Methyldopa

Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.

Kontraststoffer med iod

I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres imidlertid med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte, når det anvendes i andet og tredje trimester. Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes ved graviditetsødem, gestational hypertension eller præeklampsia på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlig effekt på tilstanden.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne situationer hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Der er ikke udført nogen specifikke kliniske undersøgelser med denne kombination, og derfor bør Rasilez HCT ikke anvendes i 1. trimester af graviditeten eller af kvinder, som planlægger at blive gravide. Rasilez HCT er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3). Der skal skiftes til en egnet, alternativ behandling før en planlagt graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Rasilez HCT seponeres så hurtigt som muligt.

Amning

Det er ukendt, om aliskiren udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen.

Brug af Rasilez HCT frarådes under amning. Hvis Rasilez HCT anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende påvirkning af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rasilez HCT påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Når man fører motorkøretøj eller bruger maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan forekomme svimmelhed eller træthed under behandlingen med Rasilez HCT.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Rasilez HCT's sikkerhed er blevet evalueret hos mere end 3.900 patienter, herunder over 700 behandlet i over 6 måneder og 190 i over 1 år. Incidensen af bivirkninger var ikke forbundet med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Hyppigheden af bivirkninger ved behandling med Rasilez HCT i doser op til 300 mg/25 mg svarede overordnet til placebos. Den mest almindelige bivirkning set for Rasilez HCT er diarré. Bivirkningerne, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Rasilez HCT (aliskiren og hydrochlorthiazid), og inkluderet i listen over bivirkninger i tabelform kan forekomme med Rasilez HCT.

Liste over bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af de herunder angivne bivirkninger er defineret ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Bivirkninger, der er observeret ved Rasilez HCT eller ved monoterapi af en eller begge komponenter, er inkluderet i tabellen herunder. For bivirkninger, der er observeret med mere end en komponent af en fast-dosis kombination, er den højeste frekvens anført i tabellen nedenfor.

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	
Ikke kendt:	Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)
Blod og lymfesystem	
Sjælden	Trombocytopeni, sommetider med purpura ^h
Meget sjælden	Agranulocytose ^h , knoglemarvsdepression ^h , hæmolytisk anæmi ^h , leukopeni ^h
Ikke kendt	Aplastisk anæmi ^h
Immunsystemet	
Sjælden	Anafylaktiske reaktioner ^a , overfølsomhedsreaktioner ^{a,h}
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Hypokaliæmi ^h
Almindelig	Hyperurikæmi ^h , hypomagnesiæmi ^h
Sjælden	Hyperkalcæmi ^h , hyperglykæmi ^h , forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes ^h
Meget sjælden	Hypokloræmisk alkalose ^h
Psykiske forstyrrelser	
Sjælden	Depression ^h , søvnforstyrrelser ^h
Nervesystemet	
Sjælden	Hovedpine ^h , paræstesi ^h
Øjne	
Sjælden	Nedsat syn ^h
Ikke kendt	Akut lukketvinklet glaukom ^h , koroidal effusion ^h
Øre og labyrint	
Ikke kendt	Vertigo ^a

Hjerte	
Almindelig	Svimmelhed ^{a,h}
Ikke almindelig	Palpitationer ^a , perifert ødem ^a
Sjælden	Hjertearytmier ^h
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Ortostatisk hypotension ^h
Ikke almindelig	Hypotension ^{c,a}
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	Hoste ^a
Meget sjælden	Respirationsbesvær (herunder pneumonitis og lungeødem) ^h
Ikke kendt	Dyspnø ^a
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Diarré ^{c,a,h} , nedsat appetit ^h , kvalme og opkastning ^{a,h}
Sjælden	Abdominalt ubehag ^h , obstipation ^h
Meget sjælden	Pankreatitis ^h
Lever og galdeveje	
Sjælden	Intrahepatisk kolestase ^h , gulsot ^{a,h}
Ikke kendt	Leverforstyrrelser ^{a,*} , hepatitis ^a , leversvigt ^{a,**}
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Urticaria og andre former for udslæt ^{a,h}
Ikke almindelig	Svære kutane bivirkninger inklusive Stevens-Johnsons syndrom ^a , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ^a , bivirkninger i mundslimhinden ^a , kløe ^a
Sjælden	Angioødem ^a , erytem ^a , lysfølsomhedsreaktioner ^h
Meget sjælden	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner ^h , reaktivering af kutan lupus erythematosus ^h , nekrotiserende vaskulitis og toksisk epidermal nekrolyse ^h
Ikke kendt	Erytem multifforme ^h
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Artralgi ^a
Ikke kendt	Muskelspasmer ^h
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	Akut nyresvigt ^{a,h} , nedsat nyrefunktion ^a
Ikke kendt	Renal dysfunktion ^h
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig	Impotens ^h
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke kendt	Asteni ^h , pyreksi ^h
Undersøgelser	
Meget almindelig	Stigning i kolesterol og triglycerider ^h
Almindelig	Hyperkaliæmi ^a , hyponatriæmi ^{c,a,h}
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer ^a
Sjælden	Fald i hæmoglobin ^a , fald i hæmatokrit ^a , forhøjet blodkreatinin ^a , glukosuri ^h

^c Bivirkning observeret ved Rasilez HCT

^a Bivirkning observeret ved monoterapi med aliskiren

^h Bivirkning observeret ved monoterapi med hydrochlorthiazide

*Isolerede tilfælde af leverforstyrrelser med kliniske symptomer og laboratorie-dokumentation for mere markant leverdysfunktion.

**Inklusive et tilfælde af 'fulminant leversvigt', der er rapporteret post-marketing, og hvor en kausal sammenhæng med aliskiren ikke kan udelukkes.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Diarré

Diarré er en dosisrelateret bivirkning af aliskiren. I kontrollerede, kliniske studier var incidensen af diarré hos Rasilez HCT-behandlede patienter 1,3 %, sammenlignet med 1,4 % for aliskiren- eller 1,9 % for hydrochlorthiazidbehandlede patienter.

Serumkalium

I et stort, placebo-kontrolleret, klinisk studie opvejede de modsatte virkninger af aliskiren (150 mg eller 300 mg) og hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) mht. serumkalium omtrent hinanden hos mange patienter. Hos andre patienter kan den ene eller den anden virkning være dominerende. Der bør udføres regelmæssige bestemmelser af serumkalium med passende intervaller for at opfange mulig elektrolytubalance hos patienter, der er i risikozonen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Yderligere oplysninger om individuelle komponenter

Bivirkninger, der tidligere er blevet indberettet for en af de individuelle komponenter, kan forekomme med Rasilez HCT, selvom de ikke er blevet observeret i kliniske studier.

Aliskiren

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem er forekommet under behandling med aliskiren.

I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af et andet lægemiddel, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er.

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

Hæmoglobin og hæmatokritværdi

Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også med andre stoffer, som virker på renin-angiotensin-systemet, fx ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium

Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Pædiatrisk population

Aliskirens sikkerhed er blevet evalueret hos 267 hypertensive og overvejende overvægtige eller svært overvægtige patienter i alderen 6-17 år i et randomiseret dobbeltblindt 8-ugers studie, efterfulgt af et forlængelsesstudie, der inkluderede 208 patienter, der blev behandlet i 52 uger. Et yderligere 52 til 104 ugers ikke-interventionelt forlængelsesobservationsstudie hos 106 patienter (ingen forsøgsbehandling administreret) blev udført med det formål at evaluere den langsigtede sikkerhed med hensyn til vækst og udvikling hos børn i alderen 6-17 år med hypertension (primær eller sekundær) ved baseline i hovedforsøget, som tidligere blev behandlet med aliskiren.

Frekvens, type og alvorlighed af bivirkninger hos børn var generelt sammenligneligt med det, der ses hos hypertensive voksne. Ud fra en neurokognitiv og udviklingsmæssig vurdering blev der ikke observeret en overordnet klinisk relevant negativ indvirkning på pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år efter behandling med aliskiren i op til et år. Ud fra en vurdering af fysisk udvikling hos patienter med primær eller sekundær hypertension og en vurdering af neurokognitiv udvikling udelukkende hos patienter med primær eller sekundær hypertension (19 patienter: 9 tidligere behandlet med aliskiren og 10 tidligere behandlet med enalapril). Se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2 for information om brug til pædiatriske patienter.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret i stor udstrækning i mange år, ofte i højere dosis end indholdet i Rasilez HCT. Bivirkningerne, der er anført i listen ovenfor, som er markeret med referencen "h", er blevet rapporteret hos patienter behandlet med thiazid-diuretika alene, inklusive hydrochlorthiazid.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

De mest sandsynlige manifestationer af overdosering vil være hypotension relateret til aliskirens antihypertensive virkning.

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloriæmi, hyponatriæmi) og dehydrering, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan resultere i muskelspasmer og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalis glykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, bør der iværksættes støttende behandling.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD) var clearance_{dialyse} af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, reninhæmmer
ATC-kode: C09XA52

Rasilez HCT kombinerer to antihypertensive aktive indholdsstoffer til kontrol af blodtryk hos patienter med essentiel hypertension: Aliskiren tilhører klassen af direkte reninhæmmere og hydrochlorthiazid tilhører klassen af thiaziddiuretika. Kombinationen af disse stoffer, som har en supplerende virkningsmekanisme, giver en yderligere antihypertensiv virkning og reducerer blodtrykket i større grad end begge komponenter alene.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent, selektiv og direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre stoffer, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II receptorblokkere (ARB)), forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive stoffer. Den kliniske betydning af effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlige virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300 mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnænkende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling (12 måneder) og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet.

Studier med kombinationsbehandling er tilgængelige, hvor aliskiren blev kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var effektive og veltolererede.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryksnænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter. I en samlet analyse af data for effekt og sikkerhed fra kliniske forsøg af op til 12 måneders varighed var der ikke statistisk signifikant forskel mellem aliskiren 300 mg og aliskiren 150 mg i blodtryksreduktionen hos ældre patienter (≥ 65 år).

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basisniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller GFR < 60 ml/min/1,73m²) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. De endelige resultater fra studiet indikerede en *hazard ratio* for det primære endepunkt på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensinterval: 0,987-1,218; 2-sidet p=0,0787). Desuden blev der observeret en øget forekomst af bivirkninger ved aliskiren sammenlignet med placebo (38,2 % vs. 30,3 %). Der var især en øget forekomst af nedsat nyrefunktion (14,5 % vs. 12,4 %), hyperkaliæmi (39,1 % vs. 29,0 %), hypotension-relaterede tilfælde (19,9 % vs. 16,3 %) og bekræftede apopleksi-endepunkter (3,4 % vs. 2,7 %). Forekomsten af apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Aliskiren 150 mg (øget til 300 mg, hvis tolereret) i tillæg til konventionel behandling blev evalueret i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret, randomiseret studie hos 1.639 patienter med reduceret ejektionsfraktion, som var indlagt i forbindelse med akut hjertesvigt (NYHA-klasse III-IV), og som var hæmodynamisk stabile ved *baseline*. Det primære endepunkt var kardiovaskulær død eller genindlæggelse med hjertesvigt inden for 6 måneder. De sekundære endepunkter blev vurderet inden for 12 måneder.

Studiet viste ingen fordel ved aliskiren, når det blev lagt oveni standardbehandling af akut hjertesvigt, og en øget risiko for kardiovaskulære tilfælde hos patienter med diabetes mellitus. Resultater fra studiet indikerede en ikke-signifikant effekt af aliskiren med en *hazard ratio* på 0,92 (95 % konfidensinterval: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren *versus* placebo). Der blev rapporteret om forskellige behandlingseffekter af aliskiren på den samlede mortalitet inden for 12 måneder, afhængigt af diabetes-status. I undergruppen af patienter med diabetes mellitus var *hazard ratio* 1,64 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 1,15-2,33), hvorimod *hazard ratio* i undergruppen af patienter uden diabetes var 0,69 til fordel for aliskiren (95 % konfidensinterval: 0,50-0,94); p-værdi for interaktion=0,0003. Der blev observeret en øget forekomst af hyperkaliæmi (20,9 % *versus* 17,5 %), nedsat nyrefunktion/nyresvigt (16,6 % *versus* 12,1 %) og hypotension (17,1 % *versus* 12,6 %) i aliskiren-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen; hyppigheden var højere hos patienter med diabetes.

Aliskiren blev evalueret med hensyn til fordel vedrørende kardiovaskulær mortalitet og morbiditet i et dobbeltblindt, aktivt, kontrolleret, randomiseret studie hos 7.064 patienter med kronisk hjertesvigt og nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion, hvoraf 62 % tidligere havde haft hypertension. Det primære endepunkt var en sammensætning af kardiovaskulær død og første hospitalsindlæggelse med hjertesvigt.

I dette studie blev aliskiren, med en måldosis på 300 mg, sammenlignet med enalapril, med en måldosis på 20 mg, når det aktive stof blev tilføjet til en standardbehandling, som inkluderede en beta-blokker (og en mineralkortikoidreceptor-antagonist hos 37 % af patienterne) samt et diuretikum efter behov. Studiet undersøgte desuden kombinationen af aliskiren og enalapril. Den gennemsnitlige opfølgingsvarighed var 3,5 år. De endelige resultater af studiet viste ikke statistisk, at aliskiren ikke var ringere end enalapril på det primære endepunkt, men der var i det væsentlige ingen forskel i den observerede incidensrate mellem aliskiren og enalapril (Hazard Ratio på 0,99 med 95 % konfidensinterval: 0,90-1,10). Der var ingen signifikant fordel ved at tilføje aliskiren til enalapril (primært endepunkt: Hazard Ratio på 0,93 med 95 % konfidensinterval: 0,85-1,03; $p = 0,1724$, kombinationen *versus* enalapril). Behandlingseffekter var ens hos patienter med diabetes og patienter med nyreinsufficiens. Forekomsten af fastslået slagtilfælde var ikke signifikant anderledes i patientgruppen, der fik aliskiren sammenlignet med patientgruppen, der fik enalapril (4,4 % *versus* 4,0 %, HR 1,12; 95 % konfidensinterval: 0,848; 1,485), eller i patientgruppen, der fik kombinationen sammenlignet med patientgruppen, der fik enalapril (3,7 % *versus* 4,0 %; HR 0,93; 95 % konfidensinterval: 0,697; 1,251). Forekomsten af bivirkninger havde tendens til at være højere hos patienter med diabetes, patienter med GFR <60 ml/min/1,73 m² eller patienter i alderen ≥65 år. Der var dog ingen forskel mellem patienter behandlet med aliskiren og de, der blev behandlet med enalapril.

Forekomsten af visse bivirkninger var ens hos patienter, der fik aliskiren sammenlignet med patienter, der fik enalapril, mens der var en øget forekomst af bivirkninger hos patienter der fik kombinationen af aliskiren og enalapril: Hyperkaliæmi (21,4 %, 13,2 % og 15,9 % for henholdsvis kombinationen, aliskiren og enalapril); nedsat nyrefunktion/nyresvigt (23,2 %, 17,4 % og 18,7 %) og hypotensionsrelaterede hændelser (27,0 %, 22,3 % og 22,4 %).

Der var en statistisk signifikant øget forekomst af synkope hos patienter, der fik kombinationen af aliskiren og enalapril sammenlignet med patienter, der fik enalapril i den samlede population (4,2 % *versus* 2,8 %, RR 1,51; 95 % konfidensinterval: 1,11-2,05) og i undergrupperne NYHA I/II samlet set (4,8 % *versus* 3,0 %; RR 1,62; 95 % konfidensinterval: 1,14-2,29).

Incidensen af atrieflimren var henholdsvis 11,1 %, 13,3 % og 11,0 % hos patienterne der fik henholdsvis kombinationen, aliskiren og enalapril.

En statistisk signifikant højere forekomst af hjertesvigt og iskæmisk slagtilfælde blev også set hos patienter med NYHA I/II med hypertension, der fik aliskiren sammenlignet med de, der fik enalapril, og ligeledes blev en højere forekomst af kronisk hjertesvigt og ventrikulære ekstrasystoler set hos patienter med NYHA III/IV med hypertension. For kombinationen af aliskiren og enalapril var der statistisk signifikante forskelle i forekomsten af ustabil angina sammenlignet med enalapril alene.

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i resultater for effekt eller sikkerhed hos undergruppen af ældre patienter, der tidligere havde haft hypertension og kronisk hjertesvigt klasse I-II sammenlignet med den samlede studiepopulation.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretika virkningspunkt er primært i nyrens tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i renal cortex som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiaziders virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻ symporteren ved at konkurrere om Cl⁻ bindingsstedet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: ved direkte at øge natrium- og kloridudskillelse i omtrent lige omfang og indirekte ved, at denne diuretiske virkning reducerer plasmavolumen med efterfølgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og urinkaliumtab samt en reduktion i serumkalium.

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en

population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af placecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Mere end 3.900 hypertensive patienter har fået Rasilez HCT en gang dagligt i kliniske studier.

Hos hypertensive patienter gav administration af Rasilez HCT én gang dagligt dosis-afhængige reduktioner i både systolisk og diastolisk blodtryk, som blev vedligeholdt i hele 24-timers dosisintervallet. Den antihypertensive virkning viser sig inden for 1 uge, og den maksimale virkning ses generelt efter 4 uger. Den blodtryks-sænkende virkning blev opretholdt ved langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Den antihypertensive virkning af en enkelt dosis af kombinationen varede ved i 24 timer. Ved ophør af aliskirenbehandling (aliskiren med eller uden tillæg af hydrochlorthiazid) vendte blodtrykket gradvist tilbage til udgangspunktet (over 3-4 uger) uden tegn på reboundeffekt.

Rasilez HCT blev undersøgt i et placebokontrolleret studie, som inkluderede 2.762 hypertensive patienter med diastolisk blodtryk ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (middel baselineblodtryk på 153,6/99,2 mmHg). I dette studie viste Rasilez HCT i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg dosisafhængige blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) fra henholdsvis 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, sammenlignet med 7,5/6,9 mmHg for placebo. De større blodtryksreduktioner med disse kombinationsdoser var også signifikant større end de respektive doser af aliskiren og hydrochlorthiazid, når disse blev anvendt alene. Kombinationen af aliskiren og hydrochlorthiazid neutraliserede den reaktive øgning af PRA forårsaget af hydrochlorthiazid.

Ved administration til hypertensive patienter med markant forhøjet blodtryk (systolisk blodtryk ≥ 160 mmHg og/eller diastolisk blodtryk ≥ 100 mmHg), viste Rasilez HCT i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg, der blev givet uden optitrering fra monoterapi, signifikant større og hurtigere systolisk/diastolisk blodtrykskontrol ($< 140/90$ mmHg) sammenlignet med de respektive monoterapier. I denne population gav Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg en dosisafhængig systolisk/diastolisk blodtryksreduktion fra 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, som var signifikant overlegen i forhold til de respektive monoterapier. Sikkerheden af kombinationsbehandlingen svarede til de respektive monoterapier uanset alvorligheden af hypertension eller af tilstedeværelsen eller fraværet af yderligere kardiovaskulær risiko. Hypotension og relaterede bivirkninger var ualmindelige med kombinationsbehandlingen og uden øget incidens hos ældre patienter.

I et studie med 880 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med aliskiren 300 mg, viste kombinationen af aliskiren/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 15,8/11,0 mmHg, hvilket var signifikant større end for aliskiren 300 mg monoterapi. I et studie med 722 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med hydrochlorthiazid 25 mg, viste kombinationen af aliskiren/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 16,78/10,7 mmHg, hvilket var signifikant større end for hydrochlorthiazid 25 mg monoterapi.

I et andet klinisk studie blev Rasilez HCT's virkning og sikkerhed ligeledes vurderet i 489 overvægtige, hypertensive patienter, der ikke responderede på hydrochlorthiazid 25 mg (baseline systolisk/diastolisk blodtryk 149,4/96,8 mmHg). I denne population, der er svært at behandle, gav

Rasilez HCT en blodtryksreduktion (systolisk/diastolisk) på 15,8/11,9 mmHg sammenlignet med 15,4/11,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid, 13,6/10,3 mmHg for amlodipin/hydrochlorthiazid og 8,6/7,9 mmHg for hydrochlorthiazid monoterapi med samme sikkerhedsprofil som for hydrochlorthiazid monoterapi.

I et studie med 183 randomiserede patienter med svær hypertension (middel diastolisk blodtryk i siddende stilling ≥ 105 og < 120 mmHg) blev det vist, at et aliskiren-baseret behandlingsregime med valgfrit tillæg af 25 mg hydrochlorthiazid er sikkert og effektivt til reduktion af blodtrykket.

Pædiatrisk population

I et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, 8-ugers studie med aliskiren monoterapi (3 dosisgrupper efter vægtkategori ≥ 20 kg til < 50 kg; ≥ 50 kg til < 80 kg; ≥ 80 kg til ≤ 150 kg): lav 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; middel 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; og høj dosis 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], med en stor dosisvariation mellem lav, middel og høj dosisgrupperne [1:6:24]) hos 267 pædiatriske hypertensive patienter i alderen 6-17 år, som overvejende var overvægtige eller svært overvægtige, reducerede aliskiren ambulant blodtryk og blodtryk målt på klinikken på dosisafhængig vis i den indledningsvise 4-ugers dosisbestemmende fase af studiet (fase 1). I den efterfølgende 4-ugers nedtrapningsfase af studiet (fase 2) overlappede effekten af aliskiren imidlertid med effekterne set hos patienter, der skiftede til placebo, i alle dosisgrupper (lav, $p=0,8894$; middel, $p=0,9511$; høj, $p=0,0563$). De gennemsnitlige forskelle mellem aliskiren og placebo for lav- og middeldosisgrupperne var $< 0,2$ mmHg. Behandling med aliskiren var veltolereret i dette studie.

Studiet blev forlænget med et 52-ugers dobbeltblindet, randomiseret studie for at evaluere sikkerheden, tolerabiliteten og effekten af aliskiren sammenlignet med enalapril hos 208 pædiatriske hypertensive patienter i alderen 6-17 år (ved baseline i det tidligere studie). Startdosen i hver gruppe blev tildelt afhængigt af vægt med tre grupper: ≥ 20 til < 50 kg, ≥ 50 til < 80 kg, og ≥ 80 til ≤ 150 kg. Startdoserne af aliskiren var hhv. 37,5/75/150 mg i grupperne lav, middel og høj vægt. Startdoserne af enalapril var hhv. 2,5/5/10 mg i grupperne lav, middel og høj vægt. Valgfri titrering af de respektive doser af forsøgslægemiddel til det næsthøjeste vægtbaserede dosisniveau var muligt ved fordobling af dosen med hver af de to tilladte dosistitreringer, op til 600 mg (højeste undersøgte dosis hos voksne) for aliskiren og 40 mg for enalapril i vægtgruppen ≥ 80 til ≤ 150 kg, hvis det var medicinsk nødvendigt for regulering af middel systoliske blodtryk i siddende stilling (dvs. msSBP skal være under 90-percentilen for alder, køn og højde). Samlet var gennemsnitsalderen af patienter 11,8 år med 48,6 % af patienter i aldersgruppen 6-11 år og 51,4 % i aldersgruppen 12-17 år.

Gennemsnitsvægten af patienter var 68,0 kg og 57,7 % af patienter havde et kropsmasseindeks højere end eller svarende til 95-percentilen for alder og køn. Ved afslutningen af forlængelsesstudiet var ændringer i msSBP i forhold til baseline tilsvarende for aliskiren når sammenlignet med enalapril (-7,63 mmHg vs. -7,94 mmHg) i det samlede analysesæt. Signifikansen af non-inferioritetstestning vedblev dog ikke ved analyse af et per-protokol-sæt, hvor den gennemsnitlige ændring i mindste kvadrat for msSBP i forhold til baseline var -7,84 mmHg med aliskiren og -9,04 mmHg med enalapril. Endvidere kan der på grund af muligheden for optitrering, når det er medicinsk nødvendigt for at regulere msSBP ikke drages nogen konklusion med hensyn til passende dosering af aliskiren hos patienter i alderen 6-17 år.

Efter det første 52-ugers forlængelsesstudie blev egnede pædiatriske patienter (dreng og piger) i alderen fra 6 til 17 år med primær eller sekundær hypertension tilmeldt et 52 til 104 uger langt ikke-interventionelt forlængelsesobservationsstudie uden behandling, som havde til formål at evaluere langsigtet vækst og udvikling ved måling af højde og vægt med yderligere neurokognitive evalueringer og vurderinger af nyrefunktion som opfølgende tiltag, der kun foretages hos patienter med sekundær hypertension (19 patienter: 9 tidligere behandlet med aliskiren og 10 tidligere behandlet med enalapril).

Der var ingen statistisk signifikante forskelle i de gennemsnitlige ændringer i vægt, højde eller BMI mellem behandlingsgrupperne fra baseline til langsigtet opfølgingsbesøg 18 (uge 104) (primær analyse).

Efter 104 uger (ved langsigtet opfølgingsbesøg 19 [uge 156] blev der hos patienter observeret reduktioner i mindste kvadrants gennemsnit i vægt og BMI i forhold til baseline hos begge

behandlingsgrupper med en lidt større reduktion i aliskiren-behandlingsgruppen sammenlignet med enalapril-behandlingsgruppen.

Der var en større stigning i mindste kvadrants gennemsnit for højde efter 104 uger i forhold til baseline (ved langsigtet opfølgingsbesøg 19 [uge 156], patienter med sekundær hypertension) sammenlignet med stigningen observeret efter 52 uger (ved langsigtet opfølgingsbesøg 18 [uge 104], patienter med primær hypertension), hvilket forventes hos disse voksende pædiatriske patienter.

Resultater af de neurokognitive vurderinger viste forbedringer i de fleste testscore, uden nogen meningsfuld forskel mellem behandlingsgrupperne.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rasilez HCT i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Ved *steady state* reducerer måltider med lavt fedtindhold $C_{\max}$ med 76 % og $AUC_{0-\infty}$ med 67 % hos hypertensive patienter. Dog var effekten af aliskiren den samme, uanset om det blev taget med et let måltid eller fastende. *Steady state*-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Transportere

Prækliniske studier viste, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og udskillelse via galden.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres langt ind i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (oral radioaktiv dosisgenfinding = 91 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisme skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearit

Eksposeringen for aliskiren øgedes lidt mere end proportionalt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 gange stigning i respektive AUC og $C_{\max}$. Den mekanisme, der er årsag til afvigelsen fra dosisproportionalitet, er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportørerne på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesvej.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år, som fik en daglig dosis aliskiren på 2 mg/kg eller 6 mg/kg, administreret som granulat (3,125 mg/tablet), svarede de farmakokinetiske parametre til dem, der er set hos voksne. Studiets resultater tyder ikke på, at alder, kropsvægt eller køn har nogen signifikant effekt på den systemiske eksposering af aliskiren (se pkt. 4.2).

I et 8-ugers randomiseret, dobbeltblindt studie med aliskiren-monoterapi hos 267 pædiatriske hypertensive patienter i alderen 6 til 17 år, hvoraf de fleste var overvægtige eller svært overvægtige, var dalkoncentrationen (fastende) på dag 28 sammenlignelig med den, som er observeret hos både voksne og børn ved tilsvarende aliskirendoser i andre studier.

Resultater fra et *in vitro* MDR1-studie med humant væv antydede et alders- og vævsafhængigt mønster for MDR1 (P-gp)-transportermodning. Der blev observeret en høj inter-individuel variation i niveauet af mRNA-ekspression (op til 600 gange). Hepatisk MDR1-mRNA-ekspression var statistisk signifikant lavere i prøver fra fostre, nyfødte og børn op til 23 måneder.

Alderen, hvor transportersystemet er modent, kan ikke fastslås. Der kan muligvis ske en overeksponering for aliskiren hos børn med umodent MDR1 (P-gp)-system (Se punktet "Transportere" ovenfor og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3)

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis absorberes hydrochlorthiazid hurtigt (T_{max} omkring 2 timer). Stigning i middel-AUC er lineær og proportional med dosis i det terapeutiske område.

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen er 4-8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter ca. 3 gange mere end niveauet i plasma.

Biotransformation og elimination

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsageligt uomdannet. Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumulation er minimal ved dosering en gang daglig. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Efter oral indgivelse af Rasilez HCT-tabletter er tiden for middel peak-plasmakoncentrationen under 1 time for aliskiren og 2,5 timer for hydrochlorthiazid.

Hastigheden og omfanget af absorptionen af Rasilez HCT svarer til biotilgængeligheden for aliskiren og hydrochlorthiazid, når det indgives som individuelle monoterapier. Den påvirkning fra mad, der blev observeret for Rasilez HCT, svarede til den virkning, som ses for de individuelle monoterapier.

Karakteristika hos patienter

Rasilez HCT har vist sig effektiv som antihypertensiv behandling en gang daglig til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til moderat leversygdom. Justering af initialdosen af Rasilez HCT er derfor ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der ingen tilgængelige data om patienter med stærkt nedsat leverfunktion og behandling med Rasilez HCT. Rasilez HCT er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakoncentration og AUC-værdi

for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret.

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadium (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Der kræves ingen justering af initialdosen hos ældre patienter. Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige.

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data for Rasilez HCT hos den pædiatriske population.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Studier af sikkerhedsfarmakologi med aliskiren afslørede ingen negative virkninger på centralnervesystem, respiration eller kardiovaskulær funktion. Fund i toksicitetsstudier med gentagne doser hos dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation (gastrointestinalkanalen) eller de forventede farmakologiske virkninger af aliskiren.

Der blev ikke observeret karcinogent potentiale i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie hos transgene mus. Der er registreret et tilfælde af adenom i colon og et tilfælde af adenokarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant.

Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale (gastrointestinalkanalen) blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagenitetspotentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenitetsstudierne.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Prækliniske evalueringer, der støtter administrationen af hydrochlorthiazid til mennesker, omfattede *in vitro*- genotoksicitetsanalyser og reproduktionstoksicitets- og carcinogenitetsstudier af gnavere. Omfattende kliniske data er tilgængelige for hydrochlorthiazid, og disse er afspejlet i de relevante afsnit.

De observerede resultater i 2-ugers og 13-ugers toksicitetsstudier er i overensstemmelse med de resultater, som tidligere er observeret for aliskiren og hydrochlorthiazid monoterapi. Der var ingen nye eller uventede resultater, der har relevans for human brug. Der er observeret øget cellulær vakuolddannelse i binyrens zona glomerulosa i 13-ugers toksicitetsstudiet hos rotter. Resultaterne blev observeret hos dyr behandlet med hydrochlorthiazid, men ikke hos dyr, som fik aliskiren alene eller vehikel. Der er intet bevis for, at disse resultater var forøget i aliskiren/hydrochlorthiazid-kombinationen, da de kun var synlige i minimal sværhedsgrad hos alle dyr.

Studier hos unge dyr

I et toksicitetsstudie hos 8 dage gamle rotter var administration af aliskiren i doser på 100 mg/kg/dag og 300 mg/kg/dag (2,3 og 6,8 gange den maksimalt anbefalede humane dosis) associeret med høj mortalitet og svær morbiditet. I et andet toksicitetsstudie hos 14 dage gamle rotter var administration af aliskiren i doser på 300 mg/kg/dag (8,5 gange den maksimalt anbefalede humane dosis) associeret med forsinket mortalitet. Den systemiske eksponering for aliskiren hos 8 dage gamle rotter var >400 gange højere end hos voksne rotter. Resultater af et mekanistisk studie viste, at ekspressionen af MDR1- (P-gp) genet hos juvenile rotter var signifikant lavere sammenlignet med voksne rotter. Den forøgede aliskiren-eksponering hos juvenile rotter synes hovedsageligt at kunne tilskrives manglende modning af P-gp i gastrointestinalkanalen. Der er derfor potentiale for aliskiren-overeksponering hos pædiatriske patienter med umodent MDR1-effluxsystem (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose,
Crospovidon, type A
Lactosemonohydrat
Hvedestivelse
Povidon, K-30
Magnesiumstearat
Kolloid vandfri silica
Talcum

Filmovertræk:

Talcum
Hypromellose substitutionstype 2910 (3 mPa·s)

Macrogol 4000
Titandioxid (E171)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose,
Crospovidon, type A
Lactosemonohydrat
Hvedestivelse
Povidon, K-30
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Talcum

Filmovertræk:

Talcum
Hypromellose substitutionstype 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Crospovidon, type A
Lactosemonohydrat
Hvedestivelse
Povidon, K-30
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Talcum

Filmovertæk:

Talcum
Hypromellose substitutionstype 2910 (3 mPa·s) Macrogl 4000
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne:

Mikrokrystallinsk cellulose,
Crospovidon, type A
Lactosemonohydrat
Hvedestivelse
Povidon, K-30
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Talcum

Filmovertæk:

Talcum
Hypromellose substitutionstype 2910 (3 mPa·s)
Macrogl 4000
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu-blisterpakninger af PA/Alu/PVC:

Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.

Multipakninger med 90 (3 pakninger á 30), 98 (2 pakninger á 49) eller 280 (20 pakninger á 14) tabletter.

Alu-blisterpakninger af PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE):
Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.
Enkeltpakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 56 x 1 tabletter.
Multipakninger med 280 (20 pakninger á 14) tabletter.
Multipakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 98 (2 pakninger á 49 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/08/491/001-020

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/08/491/021-040

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/08/491/041-060

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/08/491/061-080

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. januar 2009

Dato for seneste fornyelse: 27. august 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
IT-80058 Torre Annunziata/NA
Italien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
56 x 1 filmovertukken tablet
90 filmovertukne tabletter
98 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/010	7 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/011	14 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/012	28 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/013	30 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/014	50 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/015	56 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/016	56 x 1 filmovertukket tablet
EU/1/08/491/017	90 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/018	98 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/001	7 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/002	14 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/003	28 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/004	30 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/005	50 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/006	56 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Noden Pharma DAC

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
49 x 1 filmovertrukken tablet. Del af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/020

280 filmovertrukne tabletter (20 pakninger med 14)

EU/1/08/491/019

98 filmovertrukne tabletter (2 pakninger med 49x1)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PA/ALU/PVC-BLISTERKORT**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
90 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
98 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/009	280 filmovertukne tabletter (20 pakninger med 14)
EU/1/08/491/007	90 filmovertukne tabletter (3 pakninger med 30)
EU/1/08/491/008	98 filmovertukne tabletter (2 pakninger med 49)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg fillovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 98 (2 pakninger med 49 x 1) fillovertrukne tabletter

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) fillovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/019	98 filmovertukne tabletter (2 pakninger med 49x1)
EU/1/08/491/020	280 filmovertukne tabletter (20 pakninger med 14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 98 (2 pakninger med 49) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 90 (3 pakninger med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/008	98 filmovertrukne tabletter (2 pakninger med 49)
EU/1/08/491/009	280 filmovertrukne tabletter (20 pakninger med 14)
EU/1/08/491/007	90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 30)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRILLESKRIFT

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmoovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmoovertrukne tabletter
14 filmoovertrukne tabletter
28 filmoovertrukne tabletter
30 filmoovertrukne tabletter
50 filmoovertrukne tabletter
56 filmoovertrukne tabletter
56 x 1 filmoovertrukken tablet
90 filmoovertrukne tabletter
98 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/030	7 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/031	14 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/032	28 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/033	30 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/034	50 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/035	56 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/036	56 x 1 filmovertukket tablet
EU/1/08/491/037	90 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/038	98 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:

SN:

NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmoovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmoovertrukne tabletter
14 filmoovertrukne tabletter
28 filmoovertrukne tabletter
30 filmoovertrukne tabletter
50 filmoovertrukne tabletter
56 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/021	7 filmovertrukne tabletter
EU/1/08/491/022	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/08/491/023	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/08/491/024	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/08/491/025	50 filmovertrukne tabletter
EU/1/08/491/026	56 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Noden Pharma DAC

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PVC/PCTFE-BLISTERKORT**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
98 x 1 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/040	280 (20x14) filmovertrukne tabletter
EU/1/08/491/039	98 (2x49x1) filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
90 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
98 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/029	280 filmovertukne tabletter (20 pakninger med 14)
EU/1/08/491/027	90 filmovertukne tabletter (3 pakninger med 30)
EU/1/08/491/028	98 filmovertukne tabletter (2 pakninger med 49)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 98 (2 pakninger med 49 x 1) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/039	98 filmovertukne tabletter (2 pakninger med 49x1)
EU/1/08/491/040	280 filmovertukne tabletter (20 pakninger med 14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERPAKNINGER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 98 (2 pakninger med 49) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 90 (3 pakninger med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/028	98 filmovertrukne tabletter (2 pakninger med 49)
EU/1/08/491/029	280 filmovertrukne tabletter (20 pakninger med 14)
EU/1/08/491/027	90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 30)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRILLESKRIFT

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
56 x 1 filmovertukken tablet
90 filmovertukne tabletter
98 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/050	7 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/051	14 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/052	28 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/053	30 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/054	50 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/055	56 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/056	56 x 1 filmovertukket tablet
EU/1/08/491/057	90 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/058	98 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/041	7 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/042	14 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/043	28 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/044	30 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/045	50 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/046	56 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Noden Pharma DAC

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
98 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/060

280 filmovertukne tabletter (20 pakninger med 14)

EU/1/08/491/059

98 filmovertukne tabletter (2 pakninger med 49x1)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
90 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
98 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/049	280 filmovertukne tabletter (20 pakninger med 14)
EU/1/08/491/047	90 filmovertukne tabletter (3 pakninger med 30)
EU/1/08/491/048	98 filmovertukne tabletter (2 pakninger med 49)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 98 (2 pakninger med 49 x 1) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/059	98 filmovertukne tabletter (2 pakninger med 49)
EU/1/08/491/060	280 filmovertukne tabletter (20 pakninger med 14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 98 (2 pakninger med 49) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 90 (3 pakninger med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/048	98 filmovertrukne tabletter (2 pakninger med 49)
EU/1/08/491/049	280 filmovertrukne tabletter (20 pakninger med 14)
EU/1/08/491/047	90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 30)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRILLESKRIFT

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmoovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmoovertrukne tabletter
14 filmoovertrukne tabletter
28 filmoovertrukne tabletter
30 filmoovertrukne tabletter
50 filmoovertrukne tabletter
56 filmoovertrukne tabletter
56 x 1 filmoovertrukken tablet
90 filmoovertrukne tabletter
98 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/070	7 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/071	14 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/072	28 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/073	30 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/074	50 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/075	56 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/076	56 x1 filmovertukne tablet
EU/1/08/491/077	90 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/078	98 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/061	7 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/062	14 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/063	28 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/064	30 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/065	50 filmovertukne tabletter
EU/1/08/491/066	56 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Noden Pharma DAC

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
98 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/080

280 filmovertrukne tabletter (20 pakninger med 14)

EU/1/08/491/079

98 filmovertrukne tabletter (2 pakninger med 49 x 1)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
90 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.
98 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/069	280 filmovertukne tabletter (20 pakninger med 14)
EU/1/08/491/067	90 filmovertukne tabletter (3 pakninger med 30)
EU/1/08/491/068	98 filmovertukne tabletter (2 pakninger med 49)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 98 (2 pakninger med 49 x 1) filmovertrukne tabletter

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/079

98 filmovertukne tabletter (2 pakninger med 49x1)

EU/1/08/491/080

280 filmovertukne tabletter (20 pakninger med 14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERPAKNINGER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 98 (2 pakninger med 49) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 90 (3 pakninger med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/491/068	98 filmovertrukne tabletter (2 pakninger med 49)
EU/1/08/491/069	280 filmovertrukne tabletter (20 pakninger med 14)
EU/1/08/491/067	90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 30)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRILLESKRIFT

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertukne tabletter

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasilez HCT
3. Sådan skal du tage Rasilez HCT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rasilez HCTs virkning

Dette lægemiddel indeholder to aktive stoffer, som kaldes aliskiren og hydrochlorthiazid. Begge disse aktive stoffer hjælper med at kontrollere for højt blodtryk (hypertension).

Aliskiren er en reninhæmmer. Det nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodårerne til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodårerne slappe af, og det sænker blodtrykket.

Hydrochlorthiazid tilhører en klasse af medicin, som kaldes thiaziddiuretika. Hydrochlorthiazid øger mængden af urin, hvilket også hjælper med at sænke blodtrykket.

Dette hjælper med at sænke blodtrykket hos voksne patienter. Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodårer. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodårerne i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

Rasilez HCTs anvendelse

Dette lægemiddel anvendes til behandling af for højt blodtryk hos voksne. Det anvendes til patienter, hvor blodtrykket ikke er tilstrækkelig kontrolleret med aliskiren eller hydrochlorthiazid alene. Det kan også anvendes til patienter, hvor blodtrykket er tilstrækkelig kontrolleret med aliskiren og hydrochlorthiazid, taget som separate tabletter, for at erstatte den samme dosis af de to aktive stoffer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasilez HCT

Tag ikke Rasilez HCT

- hvis du er allergisk over for aliskiren eller hydrochlorthiazid, sulfonamidaflødt medicin (medicin, der anvendes til at behandle bryst- eller urinvejsinfektioner) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rasilez HCT (angivet i afsnit 6).
- hvis du har oplevet følgende former for angioødem (svært ved at trække vejret eller synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge):
 - angioødem når du har taget aliskiren.
 - arveligt angioødem.
 - angioødem uden kendt årsag.
- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten. Brug af lægemidlet tidligt i graviditeten bør også undgås – se punktet 'Graviditet';
- hvis du har alvorlige lever- eller nyreproblemer;
- hvis du ikke producerer urin (anuri);
- hvis mængden af kalium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det;
- hvis niveauet af natrium i dit blod er for lavt;
- hvis niveauet af calcium i dit blod er for højt;
- hvis du har urinsyregigt (urinsyrekrystaller i leddene);
- hvis du tager ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande fx gigt eller hudeksem), itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner) eller quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen);
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du bliver behandlet med nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle for højt blodtryk:
 - en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer, som fx enalapril, lisinopril, ramipril.
 - eller
 - en angiotensin II-receptorblokker, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan.
- hvis patienten er under 2 år.

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du ikke tage Rasilez HCT og fortælle det til lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Rasilez HCT

- hvis du har haft hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV-stråler, mens du tager Rasilez HCT.
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge nøje overveje, om lægemidlet er egnet til dig, og kan vælge at følge dig nøje;
- hvis du har fået en nyretransplantation;
- hvis du har leverproblemer;
- hvis du har hjerteproblemer;
- hvis du tidligere har haft angioødem (svært ved at trække vejret eller ved at synke eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge). Hvis det sker, skal du stoppe med at tage lægemidlet og kontakte din læge;
- hvis du har sukkersyge (diabetes, højt blodsukker);
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet;
- hvis du lider af en sygdom kaldet lupus erythematosus (også kaldet "lupus" eller "SLE");
- hvis du har allergi eller astma;
- hvis du tager nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle for højt blodtryk:
 - en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer, som fx enalapril, lisinopril, ramipril.
 - eller
 - en angiotensin-II receptorblokker, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan;
- hvis du er på en diæt med lavt saltindhold;

- hvis der er tegn og symptomer såsom unormal tørst, tør mund, generel svaghed, sløvhed, muskelsmerte eller kramper, kvalme, opkastning eller unormalt hurtige hjerteslag, som kan tyde på en overdreven virkning af hydrochlorthiazid;
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen;
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på væskeansamling i øjets årehinde (koroidal effusion) eller et øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller en uge efter indtagelse af Rasilez HCT. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet. Hvis du tidligere har haft en allergi over for penicillin eller sulfonamid, kan du have en større risiko for at udvikle dette;
- hvis du har nyrearteriestenose (forsnævring af blodkarrene til en eller begge nyrer).
- hvis du har alvorligt hjertesvigt (en hjertesygdom, hvor dit hjerte ikke kan pumpe tilstrækkeligt blod rundt i kroppen).

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (fx kalium) i dit blod med jævne mellemrum.

Se ogsåpunktet ”Tag ikke Rasilez HCT”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Rasilez HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se punktet om Graviditet).

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke bruges til behandling af spædbørn fra fødslen og op til 2 år. Det bør ikke bruges til børn fra 2 år og op til 6 år og anbefales ikke til børn og unge fra 6 år og op til 18 år. Dette skyldes, at sikkerheden og fordelene ved dette lægemiddel ikke kendes for denne population.

Ældre

Den sædvanlige anbefalede startdosis af aliskiren hos ældre patienter på 65 år eller mere er 150 mg. Hos de fleste patienter på 65 år og derover giver en dosis på 300 mg aliskiren ikke yderligere blodtryksnedsættelse sammenlignet med en dosis på 150 mg.

Brug af anden medicin sammen med Rasilez HCT

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du tager følgende medicin:

- lithium (medicin til behandling af visse typer depression);
- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin;
- medicin, som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, carbenoxolon, amphotericin eller benzylpenicillin;
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika;
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (carbamazepin);
- smertestillende medicin/gigtmedicin såsom non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere);
- medicin, som kan nedsætte blodtrykket, inkl. methyldopa, en angiotensin-II receptorblokker eller en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer (se punkterne ”Tag ikke Rasilez HCT” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”;
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket, som fx noradrenalin eller adrenalin;
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer);
- D-vitamin og calciumsalte;
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin, såsom metformin, eller insulin);
- medicin, som kan øge blodsukkeret, som fx betablokkere og diazoxid;

- medicin til behandling af urinsyre-gigt, som fx allupurionol;
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekræmper, astma, transportsyge, muskelkræmper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose);
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at forebygge visse virus-infektioner);
- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet);
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat eller cyclophosphamid;
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne);
- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer);
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik);
- gigtmedicin.

Det kan være nødvendigt for din læge at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen diuretika, også kaldet vanddrivende tabletter og bruges til at øge urinproduktionen.
- nogle typer medicin, der anvendes til at behandle infektioner, såsom ketoconazol.
- verapamil, medicin, der bruges til at sænke forhøjet blodtryk, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle hjertekrampe (angina pectoris).

Brug af Rasilez HCT sammen med mad og drikke

Du skal tage dette lægemiddel enten sammen med et let måltid mad eller uden mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du skal undgå at tage dette lægemiddel sammen med frugtjuice og/eller drikkevarer, der indeholder planteekstrakter (inkl. urteteer), da det kan reducere lægemidlets effekt.

Graviditet

Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid (se afsnittet "Tag ikke Rasilez HCT"). Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks stoppe med at tage det og kontakte din læge. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage dette lægemiddel, inden du bliver gravid, og råde dig til at tage anden medicin i stedet for dette lægemiddel. Det frarådes under graviditeten og må ikke tages, når du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje graviditetsmåned.

Amning

Fortæl din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med dette lægemiddel frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin kan få dig til at føle dig svimmel. Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner.

Rasilez HCT indeholder lactose og hvedestivelse (indeholder gluten)

Dette lægemiddel indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder hvedestivelse. Hvedestivelsen i dette lægemiddel indeholder kun meget lidt gluten (under 100 ppm), og det er meget usandsynligt, at det vil skabe problemer, hvis du har kronisk fedtdiarré (cøliaki). En dosisenhed indeholder højst 100 mikrogram gluten. Hvis du har hvedeallergi (bortset fra cøliaki), bør du ikke tage dette lægemiddel. Du skal tale med din læge, inden du tager dette

lægemiddel.

Patienter med hvedeallergi (bortset fra cøliaki) bør ikke tage denne medicin.

3. Sådan skal du tage Rasilez HCT

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Rasilez HCT kan være blevet ordineret til dig, fordi din tidligere behandling med et lægemiddel, der indeholder et af de aktive stoffer i Rasilez HCT ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Hvis dette er tilfældet, vil din læge fortælle dig, hvordan du kan skifte fra den behandling til Rasilez HCT.

Den sædvanlige dosis af Rasilez HCT er én tablet daglig. Den blodtryksnænkende virkning ses inden for en uge efter behandlingsstart.

Ældre

Den sædvanlige anbefalede startdosis af aliskiren hos ældre patienter er 150 mg. Hos størstedelen af patienter på 65 år eller mere ses der ingen yderligere blodtryksreduktion ved en dosis aliskiren på 300 mg sammenlignet med en dosis på 150 mg.

Indtagelse

Slug tabletten hel med vand. Du skal tage dette lægemiddel én gang daglig, altid med eller altid uden mad, og helst på samme tidspunkt hver dag. Du bør indføre en praktisk daglig rutine, så du tager lægemidlet på samme måde hver dag i et regelmæssigt mønster i forhold til dine måltider. Du skal undgå at tage dette lægemiddel sammen med frugtjuice og/eller drikkevarer, der indeholder planteekstrakt (inkl. urteteer). I løbet af behandlingen kan lægen justere dosis afhængigt af dit blodtryk.

Hvis du har taget for meget Rasilez HCT

Hvis du er kommet til at tage for mange tabletter af dette lægemiddel, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Rasilez HCT

Hvis du glemmer at tage en dosis af denne medicin, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis du først husker den glemte dosis næste dag, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. Du **må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter på én gang) som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Rasilez HCT

Du må ikke stoppe med denne medicin, selv om du har det godt, medmindre du har aftalt det med din læge.

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige:

Nogle få patienter har oplevet disse alvorlige bivirkninger **Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever noget af følgende:**

- Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion), overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner) og angioødem (symptomerne kan være besvær med at trække vejret eller med at synke, udslæt, kløe, nældefeber, hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge eller svimmelhed) (*sjældne: forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter*).
- Kvalme, manglende appetit, mørk-farvet urin eller gulfarvning af hud og øjne (tegn på leversygdom) (*hyppighed ikke kendt: hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data*).

Andre bivirkninger kan omfatte:

Bivirkninger forbundet med de enkelte komponenter kan ikke udelukkes. Bivirkninger tidligere rapporteret med et af de to aktive indholdsstoffer (aliskiren og hydrochlorthiazid) i Rasilez HCT, som er angivet nedenfor, kan forekomme med Rasilez HCT.

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Lavt indhold af kalium i blodet
- Forhøjet indhold af lipider (fedt) i blodet

Almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Diarré
- Ledsmerter
- Højt indhold af kalium i blodet
- Svimmelhed
- Højt indhold af urinsyre i blodet
- Lavt indhold af magnesium i blodet
- Lavt indhold af natrium i blodet
- Svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- Nedsat appetit
- Kvalme og opkastning
- Kløende udslæt og andre former for udslæt
- Manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Lavt blodtryk
- Hududslæt (dette kan også være symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller angioødem – se ”Sjældne” bivirkninger herunder)
- Nyreproblemer inklusive akut nyresvigt (svært nedsat urinproduktion)
- Hævede hænder, ankler eller fødder (væskeansamlinger)
- Alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber)
- Hjertebanken
- Hoste
- Kløe
- Kløende udslæt (nældefeber)
- Forhøjede leverenzymmer

Sjældne (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Forhøjet indhold af kreatinin i blodet
- Hudrødme (erytem)
- Lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- Højt indhold af calcium i blodet
- Højt blodsukker
- Forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- Nedtrykthed (depression)
- Søvnforstyrrelser
- Hovedpine
- Prikken i huden eller følelsesløshed
- Synsforstyrrelser
- Uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Ubehag i maven
- Forstoppelse
- Leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne
- Øget hudfølsomhed over for sol
- Sukker i urinen

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter):

- Feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- Bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi)
- Udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- Forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- Åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- Svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- Udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- Betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- Svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- Hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft)
- Svaghedsfølelse
- Blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- Nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (kan være tegn på væskeansamling i øjets årehinde (koroidal effusion) eller akut lukketvinklet glaukom)
- Alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- Muskelkramper
- Stærkt nedsat urinemængde (kan være tegn på nyresygdom eller nyresvigt), svaghed (asteni)
- Feber
- Svimmelhed med følelse af at dreje rundt
- Kortåndethed

Fortæl det til din læge, hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Rasilez HCT.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterpakken efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet, må du ikke smide medicinrester i afløbet, eller toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rasilez HCT indeholder:

- Aktive stoffer: aliskiren og hydrochlorthiazid.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

- Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon type A, lactosemonohydrat og hvedestivelse (se pkt. 2 under 'Rasilez HCT indeholder lactose og hvedestivelse'), povidon K-30, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, talcum, hypromellose substitutionstype 2910 (3 mPa s), macrogol 4000, titandioxid (E171).

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertukne tabletter

- Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon type A, lactosemonohydrat (se pkt.2), hvedestivelse (se pkt.2), povidon K-30, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, talcum, hypromellose substitutionstype 2910 (3 mPa s), macrogol 4000, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172).

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

- Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon type A, lactosemonohydrat (se pkt.2), hvedestivelse (se pkt.2), povidon K-30, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, talcum, hypromellose substitutionstype 2910 (3 mPa s), macrogol 400, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172).

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter

- Hver indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon type A, lactosemonohydrat (se pkt.2), hvedestivelse (se pkt.2), povidon K-30, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, talcum, hypromellose substitutionstype 2910 (3 mPa s), macrogol 4000, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er hvide, ovale, filmovertrukne tabletter, præget med "LCI" på den ene side og "NVR" på den anden.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er svagt gule, ovale, filmovertrukne tabletter, præget med "CLL" på den ene side og "NVR" på den anden.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er violet-hvide, ovale, filmovertrukne tabletter, præget med "CVI" på den ene side og "NVR" på den anden.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er lysegule, ovale, filmovertrukne tabletter, præget med "CVV" på den ene side og "NVR" på den anden.

Rasilez HCT fås i pakninger med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Pakninger med 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

Alu-blisterpakninger af PA/Alu/PVC:

Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.

Multipakninger med 90 (3 pakninger med 30), 98 (2 pakninger med 49) eller 280 (20 pakninger med 14) tabletter.

Alu-blisterpakninger af PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE):

Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Enkeltpakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 56 x 1 tabletter.

Multipakninger med 280 (20 pakninger med 14) tabletter.

Multipakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 98 (2 pakninger med 49 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser og tabletstyrker er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irland

Fremstiller

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irland

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131

I-80058 Torre Annunziata/NA

Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/ema/>