

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 25 mg laktoosia (monohydraattina) ja 24,5 mg vehnätärkkelystä.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 50 mg laktoosia (monohydraattina) ja 49 mg vehnätärkkelystä.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 25 mg laktoosia (monohydraattina) ja 24,5 mg vehnätärkkelystä.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 50 mg laktoosia (monohydraattina) ja 49 mg vehnätärkkelystä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, kaksoiskupera, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painomerkintä ”LCI” ja toisella ”NVR”.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Haaleankeltainen, kaksoiskupera, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painomerkintä ”CLL” ja toisella ”NVR”.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Violetinvalkoinen, kaksoiskupera, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painomerkintä ”CVI” ja toisella ”NVR”.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Vaaleankeltainen, kaksoiskupera, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painomerkintä ”CVV” ja toisella ”NVR”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

Rasilez HCT on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä aliskireenilla tai hydroklooritiatsidilla.

Rasilez HCT on tarkoitettu korvaamaan aiempi hoito potilailla, joiden verenpaine on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä aliskireenia ja hydroklooritiatsidia yhtä aikaa yhdistelmävalmisteen sisältämillä annoksilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi Rasilez HCT -tabletti vuorokaudessa.

Suuri osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta tulee esille 1 viikossa, ja maksimivaikutus saavutetaan yleensä 4 viikossa.

Annostus, kun verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä aliskireeni- tai hydroklooritiatsidihoidolla

On suositeltavaa titrata molempien vaikuttavien aineiden annokset erikseen ennen kiinteään yhdistelmävalmisteeseen siirtymistä. Siirtymistä suoraan monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg -vahvuutta voidaan käyttää potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan pelkällä 150 mg aliskireeniannoksella tai 12,5 mg hydroklooritiatsidiannoksella.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg -vahvuutta voidaan käyttää potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan pelkällä 150 mg aliskireeniannoksella, 25 mg hydroklooritiatsidiannoksella tai Rasilez HCT -valmisteen 150 mg/12,5 mg -vahvuudella.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg -vahvuutta voidaan käyttää potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan pelkällä 300 mg aliskireeniannoksella, 12,5 mg hydroklooritiatsidiannoksella tai Rasilez HCT -valmisteen 150 mg/12,5 mg -vahvuudella.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg -vahvuutta voidaan käyttää potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan pelkällä 300 mg aliskireeniannoksella, 25 mg hydroklooritiatsidiannoksella tai Rasilez HCT -valmisteen 300 mg/12,5 mg- tai 150 mg/25 mg -vahvuuksilla.

Jos verenpainetta ei saada hallintaan 2-4 hoitoviikon kuluessa, Rasilez HCT -annosta voidaan nostaa enintään tasolle 300 mg/25 mg kerran vuorokaudessa. Annos määritetään yksilöllisesti, ja sitä muutetaan potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Annostus, kun aliskireenin ja hydroklooritiatsidin monoterapiasta siirrytään Rasilez HCT -valmisteeseen

Hoidon helpottamiseksi potilaat, jotka käyttävät aliskireenia ja hydroklooritiatsidia erillisinä valmisteina, voivat siirtyä käyttämään kiinteää Rasilez HCT -yhdistelmävalmistettä, joka sisältää samat määrät kyseisiä vaikuttavia aineita.

Erytispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Rasilez HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on

anuria ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Rasilez HCT on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja valmistetta tulee käyttää varoen hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tai potilaita, joilla on etenevä maksasairaus. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Suositeltu aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Rasilez HCT:n käyttö on vasta-aiheista vastasyntyneiden – alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa, eikä sitä pidä käyttää 2–5 vuoden ikäisten lasten hoitoon aliskireenin ylialtistuksesta johtuvien turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3). Rasilez HCT:n turvallisuutta ja tehoa 6–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Rasilez HCT:n käyttöä ei suositella näille potilaille.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Rasilez HCT tulee ottaa kerran vuorokaudessa aina ruoan kanssa tai aina ilman ruokaa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Potilaiden on laadittava heille sopiva päivittäinen lääkkeenottoaikataulu ja ylläpidettävä tasaista aikaväliä lääkkeenoton ja ruokailun välillä. Hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) yhtäaikaista nauttimista tulee välttää (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, tai muille sulfonamidijohdoksille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Periytyvä tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Anuria.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatemia, hyperkalsemia, oireinen hyperurikemia ja vaikeahoitoinen hypokalemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).
- Rasilez HCT -valmisteen käyttö samanaikaisesti angiotensiinikonvertaasientsyymien (ACE:n) estäjien tai angiotensiini II -reseptorin (ATR:n) salpaajien kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, on Rasilez HCT-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Hypotensiota, synkopeetä, aivohalvauksia, hyperkalemiaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä

(mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) on raportoitu näille alttiilla yksilöillä, erityisesti jos tähän järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä aliskireeniä ja ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa samanaikaisesti ei sen vuoksi myöskään suositella. Jos kaksoisestohoittoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

Sydämen vajaatoiminta

Aliskireeniä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association (NYHA) luokitus III-IV) (ks. kohta 5.1). Rasilez HCT -hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta, sillä hoidon tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla on vain rajallisesti kliinistä tietoa.

Aliskireeniä tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät furosemidia tai torasemidia (ks. kohta 4.5).

Oireisen hypotension riski

Symptomaattista hypotensiota voi ilmetä Rasilez HCT -hoidon aloittamisen jälkeen seuraavissa tapauksissa:

- Potilailla, joilla on ilmeinen nestevaje tai potilailla, joilla on natriumvaje (esim. potilaat, jotka käyttävät diureetteja suurella annoksella) tai
- Aliskireenin samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien aineiden kanssa. Neste- tai natriumvaje on hoidettava ennen Rasilez HCT-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Rasilez HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiaa. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan-menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenaalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia, Rasilez HCT-hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtaso korjautuu ja on vakaa. Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi kehittyä hypokalemiaa, mutta samanaikainen aliskireenihoito saattaa vähentää diureettien aikaansaamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi, jos potilaalla on maksakirroosi, diureesi on kiihtynyt, potilas ei saa suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Toisaalta markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoidon aloittaminen tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Rasilez HCT -hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Ei ole näyttöä siitä, että Rasilez HCT vähentäisi tai estäisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievää, eikä vaadi hoitoa.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasilez HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasilez HCT-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoidon tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Munuaisten vajaatoiminta- ja munuaisensiirtopotilaat

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Rasilez HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seurantaan mukaan lukien kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuudet. Rasilez HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai anuriasta kärsivien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2 ja 4.3). Rasilez HCT-hoidon käytöstä hiljattain munuaissiirteen saaneilla potilailla ei ole kokemusta. Rasilez HCT:tä on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat vastikään saaneet munuaissiirteen kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevien tietojen rajallisuudesta johtuen.

Aliskireenia annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Maksan vajaatoiminta

Tietoja ei ole saatavilla Rasilez HCT:n käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Rasilez HCT:n käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus. Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2, 4.3 ja 5.2).

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Erytinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisvaltimon ahtauma ja renovaskulaarinen hypertensio

Rasilez HCT -hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkevalmisteiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR:n salpaajien kanssa (ks.

kohta 4.8).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetussa havainnoivassa tutkimuksessa aliskireenin antamiseen samanaikaisesti ACE:n estäjien ja ATR:n salpaajien kanssa liittyi kohonnut angioödeeman riski. Tämän vaikutuksen mekanismia ei ole osoitettu. RAA-järjestelmän kaksoisesta samanaikaisesti aliskireenia ja ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa käyttämällä ei yleensä suositella (ks. kohta ”Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta” yllä sekä kohdat 4.5 ja 4.8).

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyyksireaktioille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödeemaa ilmenee, Rasilez HCT-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehotettava ilmoittamaan kaikista allergisiin reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänielimen ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen. Mikäli merkkejä tai kliinistä epäilyä systeemisestä lupus erythematosuksesta (SLE) ilmaantuu, Rasilez HCT:n käyttö on lopetettava viipymättä ja asianmukainen hoito ja tarkkailu on järjestettävä siihen saakka, kunnes merkit ja oireet ovat hävinneet täysin ja pysyvästi.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli- ja triglyseridi- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliinin tai oraalisten diabeteslääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa.

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Rasilez HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä (ks. kohta 4.3). Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasilez HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasilez HCT-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Rasilez HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti

näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

Yleistä

Verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen iskeemistä sydänsairautta tai iskeemistä kardiovaskulaarisairautta sairastavilla potilailla.

Hydroklooritiatsidin aiheuttamia yliherkkyyksireaktioita saattaa esiintyä, mutta ne ovat kuitenkin yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai astmaa.

Apuaineet

Rasilez HCT sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Rasilez HCT sisältää vehnätärkkelystä. Tämän lääkevalmisteen sisältämässä vehnätärkkelyksessä on vain hyvin vähäisiä määriä gluteenia, ja on hyvin epätodennäköistä, että tämän valmisteen käytöstä aiheutuisi haittaa, jos sinulla on keliakia. Yksi annosyksikkö sisältää enintään 100 mikrogrammaa gluteenia. Älä käytä tätä lääkevalmistettä, jos sinulla on vehnäallergia (eri sairaus kuin keliakia). Sinun on keskusteltava lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Pediatriset potilaat

Aliskireeni on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja tästä syystä aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla P-gp lääkekuljettajajärjestelmä on kehittymätön. Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää (ks. kohdat 5.2 ja 5.3). Tästä syystä Rasilez HCT:n käyttö on vasta-aiheista alle 2-vuotiaille lapsille, eikä sitä tule käyttää 2-5 vuoden ikäisten lasten hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoa Rasilez HCT:n yhteisvaikutuksista

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet: Aliskireenin kaliumia säästävä vaikutus vähentää hydroklooritiatsidin kaliumvajausta aiheuttavaa vaikutusta. On kuitenkin todennäköistä, että hydroklooritiatsidin vaikutus seerumin kaliumarvoihin voimistuu, jos potilas käyttää myös muita lääkevalmisteita, joiden käytön yhteydessä voi esiintyä kaliumvajausta ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, kortikosteroidit, laksatiivit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH), amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini, salisyylihappojohdokset). Toisaalta samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen anto yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Lääkevalmisteet, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa: Seerumin kaliumarvojen säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos Rasilez HCT -hoitoa käytetään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksygenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet: NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeet voivat myös heikentää hydroklooritiatsidin diureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja hydroklooritiatsidin sekä NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi Rasilez HCT-valmisteen yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Muut verenpainelääkkeet: Rasilez HCT -hoidon antihypertensiivinen vaikutus saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä. Näin ollen varovaisuutta on noudatettava, mikäli Rasilez HCT:tä annetaan samanaikaisesti muiden verenpainelääkkeiden kanssa.

Lisätietoa aliskireenin yhteisvaikutuksista

Vasta-aiheet yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

Voimakkaat P-gp estäjät

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, joiden käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

Hedelmämehu ja kasviuutteita sisältävät juomat

Hedelmämehu ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja huippupitoisuuden pienenemiseen. Greippimehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Appelsiini- tai omenamehun yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä edellä mainitussa järjestyksessä 62 % tai 63 % annoksella 150 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että hedelmämehun ainesosat estävät ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, hedelmämehua ei tule nauttia samanaikaisesti Rasilez HCT:n kanssa. Kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) vaikutusta aliskireenin imeytymiseen ei ole tutkittu. Orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä mahdollisesti estäviä yhdisteitä esiintyy kuitenkin laajalti hedelmissä, vihanneksissa ja muissa kasviuotteissa. Tästä syystä kasviuutteita sisältäviä juomia, mukaan lukien yrttiteet, ei tule käyttää yhtäaikaisesti Rasilez HCT:n kanssa.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoisesto aliskireenillä, ATR:n salpaajilla tai ACE:n estäjillä

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR:n salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, aivohalvausten, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Varovaisuutta vaativat yhdistelmät

P-gp:hen liittyvät yhteisvaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä (ks. kohta 5.2). Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, vähensi tutkimuksissa aliskireenin hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenilla, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosis/plasma -pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosis- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp-kohdassa riippuu

todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeuttiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen kautta erittymistä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireeniä ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, rutiininomainen kaliumpitoisuuksien seuranta on suositeltavaa.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)

NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Furosemiidi ja torasemiidi

Yhtäaikaisesti suun kautta otettuna aliskireeni ja furosemiidi eivät vaikuttaneet aliskireenin farmakokinetiikkaan, mutta altistuminen furosemidille väheni 20-30 % (aliskireenin vaikutusta i.m. tai i.v. annosteltuun furosemiidiin ei ole tutkittu). Toistuva-annoksen furosemidin (60 mg/vrk) ja aliskireenin (300 mg/vrk) yhtäaikaisen käytön seurauksena natriumin erittyminen virtsaan väheni 31 % ja virtsan tilavuus pieneni 24 % neljän ensimmäisen tunnin aikana pelkkään furosemidin käyttöön verrattuna. Furosemidilla ja aliskireenilla (300 mg) yhtäaikaisesti hoidettujen potilaiden keskipaino (84,6 kg) oli suurempi kuin ainoastaan furosemidia saaneiden potilaiden paino (83,4 kg). Aliskireenin 150 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä furosemidin farmakokinetiikassa ja tehossa havaittiin vähäisempiä muutoksia.

Saatavilla oleva kliininen tieto ei osoittanut torasemidia käytettävän suuremmalla annoksella yhteiskäytössä aliskireenin kanssa. Torasemidin tiedetään erittyvän munuaisten kautta orgaanisia anioneja kuljettavien proteiinien (OAT) välityksellä. Aliskireeni erittyy hyvin vähän munuaisten kautta ja vain 0,6 % aliskireeniannoksesta päätyy virtsaan oraalisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2). Aliskireenin on kuitenkin todettu olevan orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1A2 (OATP1A2) substraatti (katso alla oleva kohta ”Orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät”), joten on mahdollista, että aliskireeni vähentää torasemidin plasmapitoisuutta estämällä sen imeytymistä.

Aliskireeniä ja suun kautta otettavaa furosemidia tai torasemidia käyttävillä potilailla furosemiidi-, torasemiidi- tai aliskireenihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan furosemiidi- ja torasemiidihoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää solunulkoisen nestetilavuuden muutokset ja mahdollinen liiallinen tilavuuskuormitus (ks. kohta 4.4).

Varfariini

Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Ruoka-aineinteraktiot

Vaikka aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä olennaisesti, on aliskireenin tehon osoitettu olevan sama kevyen aterian yhteydessä otettaessa tai ilman ateriaa otettaessa (ks. kohta 4.2). Käytettävissä oleva kliininen tieto ei viittaa erityyppisten ruokien ja/tai juomien voimistavan tätä vaikutusta, mutta mahdollista aliskireenin hyötyosuutta laskevaa vaikutusta ei voida sulkea pois, koska sitä ei ole tutkittu. Hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien, mukaan lukien yrttiteet, yhtäaikaista nauttimista aliskireenin kanssa tulee välttää.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

- Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.
- Aliskireenin samanaikainen anto metformiiniin (\downarrow 28 %) , amlodipiiniin (\uparrow 29 %) tai simetidiiniin (\uparrow 19 %) kanssa johti aliskireenin plasman huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiiniin kanssa annettuna aliskireenin plasman vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %. Aliskireenin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiiniin, metformiiniin eikä amlodipiiniin farmakokinetiikkaan. Näin ollen aliskireenia sisältävien tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.
- Aliskireeni voi hieman laskea digoksiiniin ja verapamiilin hyötyosuutta.
- *CYP450 -yhteisvaikutukset*
Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireeniin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).
- *P-gp:n substraatit tai heikot estäjät*
Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiiniin, amlodipiiniin tai simetidiiniin kanssa. Atorvastatiiniin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen aliskireenin hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (mäkikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta.
- *Orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät*
Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. yllä oleva kohta ”Hedelmämehu ja kasviuutteita sisältävät juomat”).

Lisätietoa hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa, jos niitä käytetään samanaikaisesti:

Litium

Tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, joten hydroklooritiatsidin käyttö saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Litiumin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumarvojen huolellinen seuranta samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa.

Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa

Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden

kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkein takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.

Seerumin natriumpitoisuuden vaikuttavat lääkkeaineet

Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)

Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.

Digoksiini tai muut digitalisglykosidit

Tiatsidihoidon haittavaikutuksena voi esiintyä hypokaleemiaa tai hypomagneemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille

D-vitamiini ja kalsiumsuolat

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista.

Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)

Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohapposidoosin riskin.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Kihti-lääkkeet

Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidi-tyyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

Amantadiini

Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Ioninvaihtajaresiinit

Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annoksen porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

Sytotoksiset aineet

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

Alkoholi, barbituraatit tai narkoottiset aineet

Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.

Metyylidopa

Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiasia potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa.

Jodipitoiset varjoaineet

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kanilla (ks. kohta 5.3). Muiden suoraan RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käyttöön raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana on liittynyt vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Riittäviä eläinkokeita ei ole tehty.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Yhdistelmällä ei ole tehty spesifisiä kliinisiä tutkimuksia, joten Rasilez HCT -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Rasilez HCT on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). Naisen tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta sopivaa hoitoa jo ennen suunniteltua raskautta. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, Rasilez HCT -hoito tulee lopettaa mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö aliskireeni ihmisen rintamaitoon. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Rasilez HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Rasilez HCT -hoitoa käytetään

imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevaa kliinistä tutkimustietoa ei ole olemassa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rasilez HCT -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on pidettävä mielessä, että Rasilez HCT-valmisteen käytön aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Rasilez HCT -hoidon turvallisuutta on arvioitu yli 3 900 potilaalla, joista yli 700 sai hoitoa yli 6 kk ajan ja 190 potilasta yli 1 vuoden ajan. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden ei todettu olevan yhteydessä sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun eikä etniseen alkuperään. Rasilez HCT -hoidon haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon enintään 300 mg/25 mg annoksia käytettäessä. Yleisin Rasilez HCT -hoidon yhteydessä havaittu haittavaikutus on ripuli. Rasilez HCT -yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla ja hydroklooritiatsidilla) raportoituja, ja haittavaikutusten yhteenvetotaulukossa lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä Rasilez HCT:n käytön yhteydessä.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Alla olevassa taulukossa esitetään Rasilez HCT -yhdistelmävalmisteella sekä jommallakummalla tai molemmilla sen sisältämällä vaikuttavilla aineilla yksinään havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset, jotka on havaittu useammalla kuin yhdellä yhdistelmävalmisteen vaikuttavalla aineella, esitetään taulukossa korkeimman yleisyysluokan mukaan.

Veri ja imukudos	
Harvinaiset	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa ^h
Hyvin harvinaiset	Agranulosytoosi ^h , luuydinlama ^h , hemolyyttinen anemia ^h , leukopenia ^h
Yleisyys tuntematon	Aplastinen anemia ^h
Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset	Anafylaktiset reaktiot ^a , yliherkkyysreaktiot ^{a,h}
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Hypokalemia ^h
Yleiset	Hyperurikemia ^h , hypomagnesemia ^h
Harvinaiset	Hyperkalsemia ^h , hyperglykemia ^h , diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen ^h
Hyvin harvinaiset	Hypokloreeminen alkaloosi ^h
Psyykkiset häiriöt	
Harvinaiset	Masentuneisuus ^h , unihäiriöt ^h
Hermosto	
Harvinaiset	Päänsärky ^h , parestesiat ^h
Silmät	
Harvinaiset	Näköhäiriöt ^h
Yleisyys tuntematon	Akuutti ahdaskulmaglaukooma ^h
Kuulo ja tasapainoelin	
Tuntematon	Kiertohuimaus ^a

Sydän	
Yleiset	Heitehuimaus ^{a,h}
Melko harvinaiset	Sydämentykytys ^a , perifeerinen ödeema ^a
Harvinaiset	Sydämen rytmihäiriöt ^h
Verisuonisto	
Yleiset	Ortostaattinen hypotensio ^h
Melko harvinaiset	Hypotensio ^{c,a}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset	Yskä ^a
Hyvin harvinaiset	Hengitysvaikeus (mm. pneumoniitti ja keuhkoödeema) ^h
Yleisyys tuntematon	Hengenahdistus ^a
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset	Ripuli ^{c,a,h} , ruokahalun väheneminen ^h , pahoinvointi ja oksentelu ^{a,h}
Harvinaiset	Epämielellä tunne vatsassa ^h , ummetus ^h
Hyvin harvinaiset	Haimatulehdus ^h
Maksa ja sappi	
Harvinaiset	Intrahepaattinen kolestaasi ^h , ikterus ^{a,h}
Yleisyys tuntematon	Maksan toimintahäiriö ^{a,*} , hepatiitti ^a , maksan vajaatoiminta ^{a,**}
Iho ja ihonalainen kudus	
Yleiset	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot ^{a,h}
Melko harvinaiset	Vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^a , toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ^a ja suun limakalvon reaktiot ^a , kutina ^a
Harvinaiset	Angioödeema ^a , eryteema ^a , valoyliherkkyysreaktiot ^h
Hyvin harvinaiset	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihossa ^h , ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen ^h , nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^h
Yleisyys tuntematon	Erythema multiforme ^h
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu ^a
Yleisyys tuntematon	Lihaskouristukset ^h
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ^{a,h} , munuaisten vajaatoiminta ^a
Yleisyys tuntematon	Munuaisten toimintahäiriö ^h
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset	Impotenssi ^h
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleisyys tuntematon	Astenia ^h , kuume ^h
Tutkimukset	
Hyvin yleiset	Veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousu ^h
Yleiset	Hyperkalemia ^a , hyponatremia ^{c, a, h}
Melko harvinaiset	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu ^a
Harvinaiset	Hemoglobiinin lasku ^a , hematokriitin lasku ^a , veren kreatiniinipitoisuuden nousu ^a , glukoosivirtsaisuus ^h

^c Rasilez HCT:n käytön yhteydessä havaittu haittavaikutus

^a Aliskireenimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus

^h Hydroklooritiatsidimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus

* Yksittäisiä tapauksia maksan toimintahäiriöistä, joissa kliinisiä oireita ja laboratoriolöydöksiä merkittävästä maksan vajaatoiminnasta.

** Mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoimintatapaus, joka raportoitiiin markkinoille tulon jälkeen ja jossa syysuhdetta aliskireeniin ei voida sulkea pois.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ripuli

Ripuli on aliskireenin annosriippuvainen haittavaikutus. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ripulia esiintyi 1,3 %:lla Rasilez HCT -hoitoa, 1,4 %:lla aliskireeni- ja 1,9 %:lla hydroklooritiatsidihoitoa saaneista potilaista.

Seerumin kaliumarvot

Suurella lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin (150 mg tai 300 mg) ja hydroklooritiatsidin (12,5 mg tai 25 mg) vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumarvoihin likimäärin kumosivat toisensa monilla potilailla. Joillakin potilailla jompikumpi vaikutus saattaa dominoida. Riskipotilaiden seerumin kaliumarvoja tulee seurata sopivin väliajoin mahdollisten elektrolyyttitasapainon häiriöiden varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

Rasilez HCT -hoidon yhteydessä saattaa esiintyä haittavaikutuksia, joita on ilmoitettu aiemmin jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta käytettäessä, vaikka niitä ei olekaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Aliskireeni

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemiaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemiaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana, ja sen ilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon javertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkevalmisteiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemiaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR:n salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR:n salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Hemoglobiini ja hematokriitti

Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Samanlainen vaikutus on havaittu myös muiden RAA-

järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR:n salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumarvot

Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Pediatriiset potilaat

Aliskireenin turvallisuutta on arvioitu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 267 6–17-vuotiasta hypertensiota sairastavaa potilasta, joista useimmat olivat ylipainoisia/liikalihavia, ja sen jälkeen jatkotutkimuksessa jossa 208 potilasta hoidettiin 52 viikon ajan. Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste lapsilla olivat yleensä samanlaisia kuin on todettu hypertensiota sairastavilla aikuisilla. Korkeintaan vuoden jatkuneella aliskireenihoidolla ei havaittu yleistasolla kliinisesti merkitsevää haitallista vaikutusta pediatriisiin 6-17-vuotiaisiin potilaisiin kun arvioitiin neurokognitiivisia ja kehityksellisiä tekijöitä. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia on määrätty laajasti useiden vuosien ajan ja toistuvasti suuremmilla annoksilla kuin mitä Rasilez HCT sisältää. Edellä olevassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia, jotka on merkitty viitteellä ”h”, on raportoitu pelkästään tiatsididiureetteja käyttävillä potilailla, mukaan lukien hydroklooritiatsidi:

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireeni alentaa verenpainetta.

Hydroklooritiatsidiyliannoksen yhteydessä esiintyy liiallisen voimakkaasta diureesista johtuvaa elektrolyyttivajaa (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja nestehukkaa. Yliannoksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihasspasmeja ja/tai johtaa sydämen rytmihäiriöiden pahenemiseen, jos potilas käyttää samanaikaisesti digitaalisglykosideja tai tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä.

Hoito

Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, on aloitettava elintoimintoja tukeva hoito.

Hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettua tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoito ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; reniinestäjät, ATC-koodi: C09XA52

Essentiaalisen hypertension hoitoon käytettävä Rasilez HCT sisältää vaikuttavina aineina kahta verenpainelääkettä: Aliskireenia, joka on suora reniinestäjä ja tiatsididiureetteihin kuuluvaa hydroklooritiatsidia. Lääkkeiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, ja kun niitä käytetään yhdessä, saavutetaan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, jolloin verenpaine alenee tehokkaammin kuin käytettäessä jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta ainoana lääkkeenä.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää RAA-järjestelmää sen aktivaatiokohdassa estämällä reniiniensyymin toimintaa, jolloin angiotensinogeenin muuntuminen angiotensiini I:ksi estyy ja angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuudet pienenevät. Muut RAA-järjestelmää estävät lääkeaineet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II –reseptorin salpaajat) aiheuttavat plasman reniiniaktiivisuuden kompensatorisen suurenemisen, kun taas aliskireenihoito pienentää verenpainepotilaiden plasman reniiniaktiivisuutta noin 50-80 %. Reniiniaktiivisuuden havaittiin pienenevän samaan tapaan, kun aliskireenia käytettiin yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Plasman reniiniaktiivisuuteen kohdistuvien vaikutusten kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Aliskireenin anto hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa 150 mg tai 300 mg annoksina alensi annosriippuvaisesti sekä systolista että diastolista verenpainetta, ja vaikutus säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun). Alimman pitoisuuden ja huippupitoisuuden aikaisen diastolisen vasteen välinen suhde oli 98 % 300 mg:n annoksella. 85-90 % maksimaalisesta antihypertensiivisestä vaikutuksesta tuli esille 2 viikossa. Verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa (12 kk ajan) ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton.

Yhdistelmähoitotutkimuksissa aliskireenia on käytetty samanaikaisesti hydroklooritiatsidin (diureetti), amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) ja atenololin (beetasalpaaja) kanssa. Nämä yhdistelmähoitot olivat tehokkaita ja hyvin siedettyjä.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt häiritsevä vaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä

kaikenikäisillä vanhuksilla. Enimmillään 12 kk pituisten kliinisten tutkimusten teho- ja turvallisuustietojen poolatussa analyysissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja verenpaineen alenemisessa verrattaessa 300 mg aliskireeniannoksia ja 150 mg aliskireeniannoksia iäkkäillä potilailla (≥ 65 v).

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei havaittu näyttöä ensimmäisen annoksen aiheuttamasta hypotensiosta eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi useiden viikkojen kuluessa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle. Hoidon päättymisen yhteydessä ei todettu verenpaineen nousua eikä plasman reniiniaktiivisuuden suurenemista (rebound-vaikutusta).

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyyppiin 2 diabetestä ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai GFR < 60 ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaishäiriöt.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötynet aliskireenihoidosta. Lopulliset tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,097 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95,4 % luottamusväli: 0,987, 1,218, 2-suuntainen $p=0,0787$). Lisäksi häiritäpähtumien määrän havaittiin olleen suurempi aliskireeniä saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (38,2 % vs 30,3 %). Erityisesti munuaistoiminnan häiriöiden (14,5 % vs 12,4 %), hyperkalemian (39,1 % vs 29,0 %), hypotensioon liittyvien tapahtumien (19,9 % vs 16,3 %) ja todettujen aivohalvaus-päätetapahtumien (3,4 % vs 2,7 %) ilmaantuvuus oli lisääntynyt. Aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Konventionaaliseen hoitoon liitettyä 150 mg:n aliskireeni-annosta (annos nostettiin 300 mg:aan siedettävyyden mukaan) arvioitiin kaksoissokkoutetussa, plasebo-kontrolloidussa, satunnaistetussa tutkimuksessa 1639:llä potilaalla. Potilailla oli pienentynyt ejektiofraktio ja heidät oli otettu sairaalahoitoon akuutin sydämen vajaatoiminnan (NYHA luokitus III-IV) vuoksi. Potilaat olivat hemodynaamisesti vakaita lähtötilanteessa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaariperäinen kuolema tai sairaalahoitoon uudelleen ottaminen sydämen vajaatoiminnan vuoksi kuuden kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Toissijaiset päätetapahtumat arvioitiin 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta.

Tutkimus ei osoittanut aliskireenin liittämällä konventionaaliseen hoitoon olevan hyötyä akuutissa sydämen vajaatoiminnassa, mutta osoitti lisäävän kardiovaskulaaritapahtumien riskiä diabetespotilasryhmässä. Tutkimuksen tulokset viittasivat ei tilastollisesti merkitsevään aliskireeni-vaikutukseen riskisuhteen ollessa 0,92 (95 % luottamusväli: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskireeni vs. plasebo). Aliskireenihoidolla raportoitiin erilaisia vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen 12:n kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta riippuen diabetes mellituksen tautitilasta. Diabetespotilaiden alaryhmässä riskisuhde oli 1,64 plasebon eduksi (95 % luottamusväli: 1,15-2,33), kun ei diabetesta sairastavien potilaiden alaryhmässä riskisuhde oli 0,69 aliskireenin eduksi (95 % luottamusväli:

0,50-0,94); interaktion p-arvo =0,0003. Hyperkalemian (20,9 % versus 17,5 %), munuaistoiminnan heikkenemisen/häiriön (16,6 % versus 12,1 %) ja hypotension (17,1 % versus 12,6 %) esiintyvyys havaittiin aliskireeniryhmässä lisääntyneen plaseboon verrattuna ja oli suurempaa diabetespotilailla.

Aliskireenin hyötyjä sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen arvioitiin kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 7 064 kroonista sydämen vajaatoimintaa ja vasemman kammion alentunutta ejektiofraktiota sairastavaa potilasta, joista 62 %:lla oli hypertensio. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli kardiovaskulaariperäinen kuolema ja sairaalahoitoon joutuminen sydämen vajaatoiminnan vuoksi.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta 20 mg enalapriiliannokseen. Standardihoito sisälsi beetasalpaajan (ja mineralokortikoidireseptoriantagonistin 37 % potilaista) ja tarvittaessa diureetin. Tutkimuksessa arvioitiin myös aliskireenin ja enalapriilin yhdistelmähoitoa. Seuranta-ajan keskiarvo oli 3,5 vuotta. Tutkimuksen lopulliset tulokset eivät tilastollisesti osoittaneet aliskireenin olleen samanarvoinen kuin enalapriili ensisijaisessa päätetapahtumassa, kuitenkin havaituissa ilmaantuvuuksissa aliskireenin ja enalapriilin välillä ei ollut oleellista eroa (riskisuhde (hazard ratio) 0,99; 95 % luottamusväli: 0,90-1,10). Aliskireenin lisäämisestä enalapriiliin ei ollut merkittävää hyötyä (ensisijainen päätetapahtuma: riskisuhde (hazard ratio) 0,93; 95 % luottamusväli: 0,85-1,03; p=0,1724, yhdistelmä versus enalapriili). Hoitovaikutukset olivat samanlaiset diabetespotilailla ja munuaisten vajaatoimintapotilailla. Todettujen aivohalvausten ilmaantuvuus ei merkittävästi eronnut aliskireeni- ja enalapriiliryhmien välillä (4,4 % versus 4,0 %; riskisuhde 1,12; 95 % luottamusväli 0,848, 1,485) tai yhdistelmä- ja enalapriiliryhmien välillä (3,7 % versus 4,0 %; riskisuhde 0,93; 95 % luottamusväli 0,697, 1,251). Haittavaikutusten ilmaantuvuus vaikutti olevan yleisempää potilailla, joilla oli diabetes, GFR < 60 ml/min/1,73 m² tai ikä ≥ 65 vuotta, kuitenkaan näissä potilasryhmissä ei ollut eroa haittavaikutusten määrässä hoidettaessa potilaita aliskireenilla tai enalapriililla.

Eräiden haittavaikutusten ilmaantuvuus oli samankaltaista aliskireeni- ja enalapriiliryhmissä, kun taas tiettyjen haittavaikutusten ilmaantuvuus oli yleisempää aliskireeni-/enalapriiliyhdistelmähoitoryhmässä: hyperkalemia (21,4 %, 13,2 % ja 15,9 % yhdistelmä-, aliskireeni- ja enalapriiliryhmät, vastaavasti); munuaistoiminnan heikkeneminen/häiriöt (23,2 %, 17,4 % ja 18,7 %) ja hypotensioon liittyvät tapahtumat (27,0 %, 22,3 % ja 22,4 %).

Synkopen ilmaantuvuudessa oli tilastollisesti merkittävä nousu aliskireeni-/enalapriiliyhdistelmähoitoryhmässä verrattuna enalapriiliryhmään kokonaispotilasjoukossa (4,2 % versus 2,8 %; RR 1,51; 95 % luottamusväli 1,11-2,05) ja alaryhmissä NYHA I/II kaiken kaikkiaan (4,8 % versus 3,0 %; RR 1,62; 95 % luottamusväli 1,14-2,29).

Eteisvärinän ilmaantuvuus oli 11,1 %, 13,3 % ja 11,0 % yhdistelmä-, aliskireeni- ja enalapriiliryhmässä, vastaavasti.

Tilastollisesti merkitsevästi korkeampi ilmaantuvuus sydämen vajaatoiminnan ja iskeemisen halvauksen esiintyvyydessä havaittiin myös aliskireeniryhmässä verrattuna enalapriiliryhmään hypertensiivisillä NYHA I/II -potilailla, ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan ja kammiolisälyöntien esiintyvyydessä hypertensiivisillä NYHA III/IV -potilailla. Aliskireeni-/enalapriiliyhdistelmähoitoryhmässä oli tilastollisesti merkitsevästi eroja epästabiliin rasisusrintakivun määrissä verrattuna enalapriiliryhmään.

Kliinisesti merkitsevää eroa teho- tai turvallisuustuloksissa ei havaittu sellaisilla iäkkäillä potilailla, joilla oli ollut hypertensioita ja kroonista luokan I-II sydämen vajaatoimintaa verrattuna koko tutkimuspotilasjoukkoon.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaaliossa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa

on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaaliossa kiemuratiehyessä. Tiatsididiureetit vaikuttavat kilpailemalla Cl⁻-sitoutumiskohdasta ja estämällä siten Na⁺Cl⁻-kotransportterin toimintaa. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erityistä yhtä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisäänty, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumarvot pienenevät.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Yli 3 900 hypertensiopotilasta käytti Rasilez HCT -hoitoa kerran vuorokaudessa kliinisissä tutkimuksissa.

Hypertensiopotilailla Rasilez HCT -valmisteen ottaminen kerran päivässä alensi annosriippuvaisesti sekä systolista että diastolista verenpainetta. Vaikutus säilyi koko 24 tunnin pituisen annosvälän ajan. Suuri osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta tulee esille 1 viikossa, ja maksimivaikutus saavutetaan yleensä 4 viikossa. Verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Kerta-annoksella yhdistelmävalmistetta saavutettiin 24 tuntia kestävä antihypertensiivinen vaikutus. Kun aliskireenihoito (pelkkä aliskireeni tai aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito) lopetettiin, verenpaine palasi vähitellen (3-4 viikossa) kohti lähtötilan arvoja, eikä mitään viitteitä rebound-vaikutuksesta havaittu.

Rasilez HCT -hoitoa tutkittiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneiden 2 762 hypertensiopotilaan diastolinen verenpaine oli ≥ 95 mmHg ja < 110 mmHg (verenpaine lähtötilanteessa keskimäärin 153,6/99,2 mmHg). Tässä tutkimuksessa 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg suuruiset Rasilez HCT -annokset alensivat (systolista/diastolista) verenpainetta annosriippuvaisesti niin, että 150 mg/12,5 mg annos alensi verenpainetta 17,6/11,9 mmHg ja 300 mg/25 mg annos 21,2/14,3 mmHg verrattuna lumehoitoon, joka sai aikaan 7,5/6,9 mmHg aleneman. Näitä yhdistelmäannoksia käytettäessä verenpaine aleni myös merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä vastaavia annoksia pelkkää aliskireeniä tai hydroklooritiatsidia. Aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää käytettäessä vältyttiin plasman reniiniaktiivisuuden reaktiiviselta suurenemiselta, jota esiintyy pelkän hydroklooritiatsidihoidon yhteydessä.

Kun Rasilez HCT -valmistetta käytettiin verenpainepotilailla, joiden verenpaine oli huomattavasti koholla (systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg ja/tai diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg), systolinen/diastolinen verenpaine saatiin merkitsevästi useammin hallintaan ($< 140/90$ mmHg) 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg suuruisilla Rasilez HCT -annoksilla ilman annostitrausta monoterapiasta, kuin käytettäessä jompaakumpaa valmistetta monoterapiana. Tässä potilaspopulaatiossa Rasilez HCT (150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg) alensi systolista/diastolista verenpainetta 20,6/12,4 mmHg – 24,8/14,5 mmHg, mikä oli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä jompaakumpaa lääkettä monoterapiana. Yhdistelmähoidon turvallisuus vastasi sen vaikuttavien aineiden turvallisuutta, kun niitä käytetään monoterapiana, riippumatta hypertension vaikeusasteesta ja muiden kardiovaskulaaristen riskitekijöiden mahdollisesta olemassaolosta. Hypotensio ja siihen liittyvät haittatapahtumat olivat melko harvinaisia yhdistelmähoitoa käytettäessä, eikä niiden esiintyvyys suurentunut iäkkäillä potilailla.

Kun 880 potilasta, joilla aliskireeni 300 mg ei tuottanut riittävää vastetta, satunnaistettiin saamaan aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa 300 mg/25 mg annoksina, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 15,8/11,0 mmHg eli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä 300 mg aliskireeniannoksia monoterapiana. Kun taas 722 potilasta, joilla 25 mg hydroklooritiatsidihoido ei tuottanut riittävää vastetta, satunnaistettiin toisessa tutkimuksessa saamaan aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa 300 mg/25 mg annoksina, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 16,78/10,7 mmHg eli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä 25 mg hydroklooritiatsidiannoksia monoterapiana.

Toisissa kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin Rasilez HCT -hoidon tehoa ja turvallisuutta 489 lihavalla

hypertensiopotilaalla, joilla hydroklooritiatsidihoito 25 mg annoksilla ei tuottanut hoitovastetta (lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine 149,4/96,8 mmHg). Tässä vaikeahoitoisessa potilaspopulaatiossa Rasilez HCT alensi (systolista/diastolista) verenpainetta 15,8/11,9 mmHg, kun taas irbesartaani/hydroklooritiatsidihoidolla vastaavat lukemat olivat 15,4/11,3 mmHg, amlodipiini/hydroklooritiatsidihoidolla 13,6/10,3 mmHg ja pelkällä hydroklooritiatsidihoidolla 8,6/7,9 mmHg. Rasilez HCT -hoidon turvallisuus oli verrattavissa hydroklooritiatsidin käyttöön monoterapiana.

Kun tutkimuksessa satunnaistettiin 183 vaikeaa hypertensiota (istuma-asennossa mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin ≥ 105 ja < 120 mmHg) sairastavaa potilasta, todettiin, että aliskireenihoito (johon voitiin yhdistää tarvittaessa 25 mg hydroklooritiatsidihoito) alensi verenpainetta turvallisesti ja tehokkaasti.

Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, 8 viikon pituisessa monikeskustutkimuksessa käytettiin aliskireenimonoterapiaa (3 annosryhmää painokategorian $\geq 20 - < 50$ kg; $\geq 50 - < 80$ kg; $\geq 80 - \leq 150$ kg) perusteella jaoteltuina: matala annos 6,25/12,5/25 mg [0,13–0,31 mg/kg]; keskitasoinen annos 37,5/75/150 mg [0,75–1,88 mg/kg]; ja korkea annos 150/300/600 mg [3,0–7,5 mg/kg] – matalan, keskitasoisen ja korkean annosryhmän välillä oli laaja annossuhde [1:6:24]) 267 korkeasta verenpaineesta kärsivälle 6–17-vuotiaalle lapsipotilaalle, jotka olivat enimmäkseen ylipainoisia/lihavampia. Aliskireeni vähensi vastaanotolla ja muualla mitattua verenpainetta annosriippuvaisella tavalla tutkimuksen 4 viikon pituisen satunnaistetun lopetuksen vaiheen (vaihe 2) aikana (vaihe 1). Tutkimuksen seuraavan 4 viikon pituisen satunnaistetun lopetuksen vaiheen (vaihe 2) aikana aliskireenin vaikutus oli kuitenkin samankaltaista kuin vaikutukset, joita havaittiin potilailla, joiden hoidoksi vaihdettiin lumelääke, kaikissa annosryhmissä (matala, $p=0,8894$; keskitasoinen, $p=0,9511$; korkea, $p=0,0563$). Keskimääräiset erot aliskireenin ja lumelääkkeen välillä matalan ja keskitasoisen annoksen ryhmissä olivat $< 0,2$ mmHg. Aliskireenihoito siedettiin hyvin tässä tutkimuksessa.

Tätä tutkimusta jatkettiin 52 viikon pituisella kaksoissokkoutetulla, satunnaistetulla tutkimuksella aliskireenin turvallisuuden, siedettävyyden ja tehon arvioimiseksi enalapriiliin verrattuna 208 korkeasta verenpaineesta kärsivällä 6–17 vuotiaalla lapsipotilaalla (ikä edeltävän tutkimuksen lähtötilanteessa). Kunkin ryhmän aloitusannos määritettiin painon perusteella, joka jaoteltiin kolmeen ryhmään: $\geq 20 - < 50$ kg, $\geq 50 - < 80$ kg, ja $\geq 80 - \leq 150$ kg. Aliskireenin aloitusannokset olivat 37,5mg matalan painon ryhmässä, 75 mg keskitasoisen painon ryhmässä ja 150 mg korkean painon ryhmässä. Enalapriilin aloitusannokset olivat 2,5 mg matalan painon ryhmässä, 5 mg keskitasoisen painon ryhmässä ja 10 mg korkean painon ryhmässä. Valinnainen lääkeannoksen titraus seuraavaksi suurimpaan painoperusteiseen annostasoon oli mahdollista kaksinkertaistamalla annos kummallakin kahdella sallitulla annoksen titrauskerralla. Aliskireenin enimmäisannos oli 600 mg (suurin aikuisilla tutkittu annos) ja enalapriilin enimmäisannos oli 40 mg painoryhmässä $\geq 80 - \leq 150$ kg, mikäli se oli lääketieteellisesti tarpeen keskimääräisen systolisen istumaverenpaineen hallintaan (keskimääräisen systolisen istumaverenpaineen pitäisi olla vähemmän kuin 90. persentiili ikään, sukupuoleen ja pituuteen nähden). Potilaiden keskimääräinen ikä oli 11,8; 48,6 % potilaista kuului ikäryhmään 6–11 vuotta ja 51,4 % ikäryhmään 12–17 vuotta. Keskimääräinen paino oli 68,0 kg; 57,7 %:lla potilaista BMI oli ikään ja sukupuoleen nähden vähintään 95. persentiilin kohdalla. Tämän jatkotutkimuksen päättyessä keskimääräisen systolisen istumaverenpaineen muutokset lähtötilanteesta olivat samanlaisia aliskireenia saaneilla (-7,63 mmHg) kuin enalapriilia saaneilla (-7,94 mmHg) täydessä analyysijoukossa. Samanvertaisuustestauksen merkitsevyys ei kuitenkaan säilynyt, kun analyysi tehtiin tutkimussuunnitelman mukaiselle analyysijoukolle, jossa pienimpien neliösummien keskimääräinen muutos keskimääräisessä systolisessa istumaverenpaineessa lähtötilanteeseen nähden oli -7,84 mmHg aliskireenia saaneilla ja -9,04 mmHg enalapriilia saaneilla. Lisäksi koska annosta oli mahdollista titrata ylöspäin mikäli se oli lääketieteellisesti aiheellista keskimääräisen systolisen istumaverenpaineen hallintaan, aliskireenin asianmukaisesta annostuksesta 6–17-vuotiailla potilailla ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rasilez HCT-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien essentiaalisen hypertension hoidossa

(ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta otetun aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1-3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2-3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät C_{\max} -arvoja 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät plasman huippupitoisuutta (C_{\max}) 76 % ja $AUC_{0-\tau}$ -arvoa 67 % hypertensiopotilailla. Aliskireenin teho oli kuitenkin samanlainen otettaessa kevyen aterian kanssa tai paastotilassa. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5-7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella saavutettavat pitoisuudet.

Kuljettajaproteiinit

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen järjestelmä, joka vaikuttaa aliskireenin imeytymiseen ruuansulatuskanavasta ja erittymisestä sappeen.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti ekstravaskulaariseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47-51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34-41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (91 % suun kautta otetun annoksen radioaktiivisuudesta). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähden suhteessa hieman enemmän. 75-600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Pediatriiset potilaat

Aliskireenihoidon farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:lle hypertensiota sairastavalle 6-17-vuotiaalle potilaalle annettiin päivittäin 2 mg/kg tai 6 mg/kg aliskireeniä rakeina (3,125 mg/tabletti). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Tämän tutkimuksen tulokset eivät viitanneet siihen, että iällä, painolla tai sukupuolella olisi merkittävää vaikutusta aliskireenin systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 4.2).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa hoidettiin aliskireenimonoterapialla 267 pediatria 6-17-vuotiaasta hypertensiopotilasta, joista useimmat olivat ylipainoisia/liikalihavia. Päivänä 28 paastotilassa mitatut aliskireenipitoisuudet olivat yhteneväisiä muissa tutkimuksissa sekä aikuisilla että lapsilla mitattuihin pitoisuuksiin kun käytettiin samansuuruisia aliskireeniannoksia.

Ihmisen kudoksella tehdyn MDR1 in vitro- tutkimuksen tulokset viittaavat ikä- ja kudoksiin riippuvaan MDR1 (P-gp) kuljetusproteiinien kehittymiseen. Yksilöiden välillä havaittu vaihtelu mRNA:n ilmentymisessä oli suurta (jopa 600-kertainen). Maksan MDR1 mRNA:n ilmentyminen oli tilastollisesti merkitsevästi matalampaa sikiöiden, vastasyntyneiden ja imeväisten (ikä korkeintaan 23 kuukautta) kudostenäytteissä.

Ikää, jolloin kuljettajajärjestelmä on kehittynyt valmiiksi, ei voida määrittää. Aliskireenille ylialtistuminen on mahdollista lapsilla, joilla MDR1 (P-gp) järjestelmä on kehittymätön (ks. kohta ”Kuljettajaproteiinit” yllä ja kohdat 4.2, 4.4 ja 5.3).

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{\max} noin 2 h). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasman pitoisuuksiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Kun Rasilez HCT -tabletteja otetaan suun kautta, plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva mediaaniaika on aliskireenin kohdalla 1 tunti ja hydroklooritiatsidin kohdalla 2,5 tuntia.

Rasilez HCT -tablettien imeytymisnopeus ja imeytyvä osuus vastaavat aliskireenin ja hydroklooritiatsidin biologista hyötyosuutta, kun näitä käytetään monoterapiana. Ruoan on havaittu vaikuttavan Rasilez HCT -valmisteeseen samaan tapaan kuin sen vaikuttaviin aineisiin, kun niitä käytetään erikseen monoterapiana.

Ominaisuudet potilaissa

Rasilez HCT -valmisteen on todettu olevan tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindexistä ja etnisestä taustasta.

Aliskireenin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksasairaus. Rasilez HCT -hoidon aloitusannoksen muuttaminen ei siis ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Rasilez HCT -hoidosta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoja. Rasilez HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi.

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{\max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC

suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoidon saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Rasilez HCT -hoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Lapsipotilaita koskevia farmakokineettisiä tietoja Rasilez HCT:stä ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireenin farmakologisissa turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ilmennyt keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Toistuvaisannosten toksisuutta koskevien eläintutkimusten löydökset vastasivat aliskireenin tiedossa olevaa paikallista (maha-suolikanavan) ärsytyspotentiaalia ja odotettuja farmakologisia vaikutuksia.

Aliskireenin ei todettu olevan karsinogeeninen 2 vuoden tutkimuksessa rotalla eikä 6 kk tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Vaikka aliskireenilla on tunnettu paikallista (maha-suolikanavan) ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9–11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1–4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Ennen hydroklooritiatsidin käyttöä ihmisellä tehtiin prekliinisiä tutkimuksia, joihin kuului *in vitro* geenitoksisuustestejä ja lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia jyrksijöillä. Hydroklooritiatsidin käytöstä on runsaasti kliinistä tietoa, joka on huomioitu asianmukaisissa kohdissa.

2 ja 13 viikon toksisuustutkimuksissa havaitut löydökset olivat linjassa pelkkää aliskireeni- tai hydroklooritiatsidihoitoa saaneilla potilailla aiemmin tehtyjen havaintojen kanssa. Mitään uusia tai odottamattomia löydöksiä, joilla olisi merkitystä valmisteen käytölle ihmisellä, ei havaittu. Lisääntynyttä solujen rakkuloitumista lisämunuaisten zona glomerulosassa havaittiin rotilla tehdyssä 13 viikon toksisuustutkimuksessa. Löydös havaittiin hydroklooritiatsidilla hoidetuilla eläimillä, mutta ei pelkkää aliskireeniä tai vehikkeliä saaneilla. Havaittu muutos oli hyvin lievä kaikilla eläimillä, eikä sen lisääntymisestä aliskireeni/hydroklooritiatsidiyhdistelmähoidon yhteydessä todettu viitteitä.

Nuorilla eläimillä tehdyt eläintutkimukset

Nuorilla, 8 päivän ikäisillä rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa 100 mg/kg/vrk ja ja 300 mg/kg/vrk aliskireeniannoksiin (2,3- ja 6,8-kertaiset annokset suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen nähden) liittyi suurta kuolleisuutta ja vaikeaa sairastavuutta. Toisessa, nuorilla 14 päivän ikäisillä rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa 300 mg/kg/vrk aliskireeniannokseen (8,5-kertainen annos

suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen nähden) liittyi viivästynyttä kuolleisuutta. Systeeminen aliskireenialtistus 8 vrk ikäisillä rotilla oli > 400 kertaa suurempi kuin aikuisilla rotilla. Mekanistisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että MDR1 (P-gp)-geenin ilmentyminen oli merkitsevästi vähäisempää nuorilla rotilla verrattuna aikuisiin rottiiin. Aliskireenialtistuksen suureneminen nuorilla rotilla vaikuttaa johtuvan lähinnä P-gp:n kehittymättömyydestä maha-suolikanavassa. Liiallinen aliskireenialtistus on siis mahdollista pediatriisilla potilailla, joiden MDR1-kuljetusjärjestelmä on kehittymätön (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni, tyyppi A
Laktoosimonohydraatti
Vehnätärkkelys
Povidoni, K-30
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki

Päällyste:

Talkki

Hypromelloosisubstituutio tyyppi 2910 (3 mPa·s)

Makrogoli 4000

Titaanidioksidi (E171)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni, tyyppi A
Laktoosimonohydraatti
Vehnätärkkelys
Povidoni, K-30
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki

Päällyste:

Talkki

Hypromelloosisubstituutio tyyppi 2910 (3 mPa·s)

Makrogoli 4000

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Rasilez HCT 300 mg/12.5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni, tyyppi A
Laktoosimonohydraatti
Vehnätärkkelys
Povidoni, K-30
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki

Päällyste:

Talkki
Hypromelloosisubstituutio tyyppi 2910 (3 mPa·s)
Makrogoli 4000
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni, tyyppi A
Laktoosimonohydraatti
Vehnätärkkelys
Povidoni, K-30
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki

Päällyste:

Talkki
Hypromelloosi substituutio tyyppi 2910 (3 mPa·s)
Makrogoli 4000
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PA/Alu/PVC – Alu -läpipainopakkaukset:

Pakkaukset, joissa 7, 14, 28, 30, 50 tai 56 tablettia.

Monipakkaukset, joissa 90 (kolme 30 tabletin pakkausta), 98 (kaksi 49 tabletin pakkausta) tai 280 (kaksikymmentä 14 tabletin pakkausta) tablettia.

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) – Alu -läpipainopakkaukset:
Pakkaukset, joissa 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.
Pakkaukset (yksittäispakatut läpipainopakkaukset), joissa 56 x 1 tablettia.
Monipakkaukset, joissa 280 tablettia (kaksikymmentä 14 tabletin pakkausta).
Monipakkaukset (yksittäispakatut läpipainopakkaukset), joissa 98 tablettia (kaksi 49 x 1 tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/08/491/001-020

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/08/491/021-040

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/08/491/041-060

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/08/491/061-080

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. tammikuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PVC-/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSET SISÄLTÄVÄ PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/010	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/011	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/012	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/013	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/014	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/015	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/016	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/08/491/017	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/018	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSET SISÄLTÄVÄ PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS) (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Noden Pharma DAC

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai

Tiistai

Keskiviikko

Torstai

Perjantai

Lauantai

Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.
49 x 1 kalvopäällysteinen tabletti. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/020	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/019	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49x1 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

280 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.
90 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.
98 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/009	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/007	90 kalvopäällysteistä tablettia (3 30 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/008	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 x 1 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/019	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 x 1 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/020	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSKA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 90 (3 kpl 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/008	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/009	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/007	90 kalvopäällysteistä tablettia (3 30 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PVC-/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSET SISÄLTÄVÄ PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettiä
14 kalvopäällysteistä tablettiä
28 kalvopäällysteistä tablettiä
30 kalvopäällysteistä tablettiä
50 kalvopäällysteistä tablettiä
56 kalvopäällysteistä tablettiä
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
90 kalvopäällysteistä tablettiä
98 kalvopäällysteistä tablettiä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/030	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/031	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/032	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/033	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/034	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/035	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/036	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/08/491/037	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/038	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSET SISÄLTÄVÄ PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)
LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS) (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Noden Pharma DAC

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

280 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.
98 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/040	280 (20 x 14) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/039	98 (2 x 49 x 1) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

280 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, eii voida myydä erikseen.
90 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.
98 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/029	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/027	90 kalvopäällysteistä tablettia (3 30 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/028	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 x 1 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/039	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49x1 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/040	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSKA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 90 (3 kpl 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/028	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/029	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/027	90 kalvopäällysteistä tablettia (3 30 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PVC-/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSET SISÄLTÄVÄ PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/050	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/051	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/052	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/053	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/054	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/055	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/056	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/08/491/057	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/058	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSET SISÄLTÄVÄ PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)
LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS) (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Noden Pharma DAC

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

280 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.
98 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/060	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/059	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49x1 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

280 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.
90 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.
98 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/049	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/047	90 kalvopäällysteistä tablettia (3 30 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/048	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 x 1 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/059	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 x 1 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/060	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSKA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 tabletin pakkauksia) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkauksia) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 90 (3 kpl 30 tabletin pakkauksia) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/048	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/049	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/047	90 kalvopäällysteistä tablettia (3 30 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PVC-/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSET SISÄLTÄVÄ PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettiä
14 kalvopäällysteistä tablettiä
28 kalvopäällysteistä tablettiä
30 kalvopäällysteistä tablettiä
50 kalvopäällysteistä tablettiä
56 kalvopäällysteistä tablettiä
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
90 kalvopäällysteistä tablettiä
98 kalvopäällysteistä tablettiä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/070	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/071	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/072	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/073	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/074	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/075	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/076	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/08/491/077	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/491/078	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSET SISÄLTÄVÄ PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS) (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Noden Pharma DAC

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai

Tiistai

Keskiviikko

Torstai

Perjantai

Lauantai

Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

280 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.
98 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/080	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/079	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 x 1 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

280 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.
90 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.
98 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/069	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/067	90 kalvopäällysteistä tablettia (3 30 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/068	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 x 1 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/079

98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 x 1 tabletin pakkausta)

EU/1/08/491/080

280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSKA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 98 (2 kpl 49 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 280 (20 kpl 14 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 90 (3 kpl 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/491/068	98 kalvopäällysteistä tablettia (2 49 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/069	280 kalvopäällysteistä tablettia (20 14 tabletin pakkausta)
EU/1/08/491/067	90 kalvopäällysteistä tablettia (3 30 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samankaltaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Rasilez HCT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rasilez HCT -valmistetta
3. Miten Rasilez HCT -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rasilez HCT -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rasilez HCT on ja mihin sitä käytetään

Mitä Rasilez HCT on

Tämä lääke sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, aliskireenia ja hydroklooritiatsidia. Molemmat vaikuttavat aineet alentavat korkeaa verenpainetta.

Aliskireeni on reniininestäjä. Se vähentää elimistössä muodostuvan angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II saa verisuonet supistumaan, jolloin verenpaine kohoaa. Angiotensiini II:n määrän väheneminen saa verisuonten seinämät rentoutumaan, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään. Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten myös verenpainetta.

Tämä auttaa alentamaan korkeaa verenpainetta aikuispotilailla. Korkea verenpaine kuormittaa sydäntä ja valtimoita. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten vajaatoimintaan. Kun verenpaine saadaan alenemaan normaaliksi, näiden sairauksien riski pienenee.

Mihin Rasilez HCT -valmistetta käytetään

Tätä lääkettä käytetään aikuispotilaiden korkean verenpaineen hoitoon. Tätä valmistetta käytetään sellaisten potilaiden hoitoon, joilla aliskireeni tai hydroklooritiatsidi yksinään eivät laske verenpainetta riittävästi. Valmistetta voidaan myös määrätä potilaille, joiden verenpaine pysyy asianmukaisesti hallinnassa erillisinä tabletteina otettuna aliskireenilla ja hydroklooritiatsidilla. Tällöin Rasilez HCT -lääkkeellä korvataan aiemmat erilliset lääkevalmisteet antamalla samat annokset kahta em. vaikuttavaa ainetta yhdessä lääkevalmisteessa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rasilez HCT -valmistetta

Älä käytä Rasilez HCT -valmistetta

- jos olet allerginen aliskireenille, hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdoksille (hengitystie- tai virtsatieinfektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia.
 - perinnöllinen angioödeema.
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. Tämän lääkkeen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta ”Raskaus”.
- jos sinulla on vakavia maksa- tai munuaisvaivoja.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kaliumarvot ovat liian matalat hoidosta huolimatta.
- jos veresi natriumarvo on liian matala.
- jos veresi kalsiumarvot ovat liian korkeat.
- jos sinulla on kihti (virtsahappokiteitä nivelissä).
- jos käytät siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihotulehduksen hoitoon), itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon), tai kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettulla lääkkeellä, joka kuuluu jompaankumpaan seuraavista lääkeluokista:
 - angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä, esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili tai
 - angiotensiini II -reseptorin salpaaja, esimerkiksi valsartaani, telmisartaani, irbesartaani.
- jos potilas on alle 2-vuotias.

Jos jokin näistä koskee sinua, älä ota Rasilez HCT -valmistetta, vaan keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Rasilez HCT-valmistetta:

- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko tämä lääke sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos olet saanut munuaissiirteen.
- jos sinulla on maksavaivoja.
- jos sinulla on sydänvaivoja.
- jos olet jo kokenut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesterolitai triglyseridiarvot ovat korkeat.
- jos sinulla on systeeminen lupus erythematosus (SLE).
- jos olet allerginen tai sinulla on astma.
- jos otat korkean verenpaineen hoitoon käytettävää lääkettä, joka kuuluu kumpaan tahansa seuraavista luokista:
 - angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä, esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili tai
 - angiotensiini II -reseptorin salpaaja, esimerkiksi valsartaani, telmisartaani, irbesartaani.
- jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.
- jos sinulla on oireita, jotka viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin vaikutus on liian voimakas. Niitä ovat esimerkiksi voimakas jano, suun kuivuminen, yleinen heikotus, uneliaisuus, lihaskivut tai lihaskrampit, pahoinvointi, oksentelu tai poikkeavan nopea sydämen syke.

- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunteista viikkoihin tämän lääkkeen käytön aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näön huononemiseen.
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma (toiseen tai molempiin munuaisiin vievien verisuonten kaventumat).
- jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöön).

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohta ”Älä käytä Rasilez HCT -valmistetta”.

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Rasilez HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta ”Raskaus”).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa käyttää alle 2-vuotiaiden pikkulasten hoitoon. Sitä ei tule käyttää 2-5-vuotiaiden lasten hoitoon, eikä sitä suositella käytettäväksi 6-17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Tämä johtuu siitä, että tämän lääkkeen turvallisuutta ja hyötyjä ei tiedetä tässä potilasjoukossa.

Iäkkäät henkilöt

Aliskireenin tavanomainen suositeltu aloitusannos 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla on 150 mg. Suurimmalla osalla 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista 300 mg:n aliskireeni-annos ei osoita lisähyötyä verenpaineen laskussa verrattuna 150 mg:n annokseen.

Muut lääkevalmisteet ja Rasilez HCT

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke).
- veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini.
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteenoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, karbenoksoloni, amfoterisiini tai G-penisilliini.
- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa käänntyvien kärkien kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet.
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet (karbamatsepiini).
- kikipulälääkkeet kuten tulehduskipulälääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaanlukien selektiiviset syklo-oksegenaasi-2:n estäjät (Cox-2 estäjät).
- verenpainetta alentavat lääkkeet, mukaan lukien metyyliidopa, angiotensiini II -reseptorin salpaajat tai angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjät (ks. kohdat ”Älä käytä Rasilez HCT -valmistetta” ja ”Varoitukset ja varotoimet”).
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini.
- digoksiini tai muut digitaaliset glykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä).
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat.
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet, kuten metformiini tai insuliinit).
- lääkkeet, jotka kohottavat verensokeriarvoja kuten beetasalpaajat ja diatsoksidi.
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli.
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa).

- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia).
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon).
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi.
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä).
- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä).
- jodivarjoaine (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa).
- niveltulehduslääkkeet.

Lääkäri joutuu ehkä muuttaa lääkeannostasi ja/tai ryhtymään muihin varotoimiin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- furosemidia tai torasemidia, jotka ovat nesteenpoistolääkkeitä eli diureetteja ja joita käytetään lisäämään virtsaneritystä.
- tiettyjä infektiolääkkeitä kuten ketokonatsolia.
- verapamiili, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli rasisurintakivun hoitoon.

Rasilez HCT ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa tämä lääke joko kevyen aterian kanssa tai ilman ateriaa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Vältä lääkkeen ottamista yhtäaikaan hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) kanssa, koska se voi heikentää tämän lääkkeen tehokkuutta.

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos imetät (ks. kohta ”Älä ota Rasilez HCT-valmistetta”). Jos tulet raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin. Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön ennen raskautta ja neuvoo käyttämään toista lääkettä tämän lääkkeen sijasta. Sitä ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta. Jos koet huimausta, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Rasilez HCT-valmiste sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä (sisältää gluteenia)

Tämä lääke sisältää laktoosia (maitosokeri). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääke sisältää vehnätärkkelystä. Tämän lääkevalmisteen sisältämässä vehnätärkkelyksessä on vain hyvin vähäisiä määriä gluteenia, ja on hyvin epätodennäköistä, että tämän valmisteen käytöstä aiheutuisi haittaa, jos sinulla on keliakia. Yksi annosyksikkö sisältää enintään 100 mikrogrammaa gluteenia. Älä käytä tätä lääkevalmistettä, jos sinulla on vehnäallergia (eri sairaus kuin keliakia). Sinun on keskusteltava lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten Rasilez HCT -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Sinulle on ehkä määrätty Rasilez HCT -valmistetta siksi, että aiempi hoitosi, johon sisältyi toista Rasilez HCT -valmisteen sisältämistä vaikuttavista aineista, ei alentanut verenpainetta riittävässä määrin. Tässä tapauksessa lääkäri kertoo, miten aiemmasta valmisteesta siirrytään Rasilez HCT -hoitoon.

Tavanomainen annos on yksi Rasilez HCT -tabletti vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus ilmenee viikon kuluessa lääkehoidon aloittamisesta.

Iäkkäät henkilöt

Aliskireenin tavanomainen suositeltu aloitusannos iäkkäillä potilailla on 150 mg. Suurimmalla osalla 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista aliskireenin 300 mg:n annoksesta ei tule lisähyötyä verenpaineen vähentämisessä 150 mg:n annokseen verrattuna.

Lääkkeenottotapa

Niele tabletti kokonaisena pienen vesimäärän kanssa. Sinun tulee ottaa tämä lääke kerran vuorokaudessa, aina ruuan kanssa tai aina ilman ruokaa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Sinun tulee laatia sopiva päivittäinen aikataulu lääkkeen ottamiseksi joka päivä samalla tavalla, säännöllisesti aterioidesi aikataulun suhteen. Vältä lääkkeen ottamista yhtäaikaan hedelmämehun ja/tai kasviuutteita sisältävien juomien (mukaan lukien yrttiteet) kanssa. Lääkärisi saattaa joutua hoidon aikana muuttamaan annostasi verenpaineesi perusteella.

Jos otat enemmän Rasilez HCT -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta tablettia tätä lääkettä, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohtat ottaa Rasilez HCT -valmistetta

Jos unohtat ottaa lääkeannoksen, ota se heti kun muistat ja ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos muistat unohtamasi annoksen vasta seuraavana päivänä, ota ainoastaan seuraava tabletti tavanomaiseen aikaan. **Älä** ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia kerralla) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Rasilez HCT -valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Monet verenpainepotilaat eivät huomaa korkean verenpaineen aiheuttavan mitään oireita. Olo voi tuntua täysin normaalilta. On hyvin tärkeää ottaa lääkettä täsmälleen lääkärin ohjeiden mukaan, jotta hoitotulos on mahdollisimman hyvä ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärisi vastaanotolla sovitusti, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia:

Muutamat potilaat ovat kokeneet seuraavia vakavia haittavaikutuksia. **Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet jotain seuraavista oireista:**

- Vakava allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio), allergiset reaktiot (yliherkkyys) ja angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) (*harvinainen: tätä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta*).
- Pahoinvointi, ruokahalun väheneminen, virtsan tummuminen tai ihon ja silmien kellastuminen (merkkejä maksan toimintahäiriöstä) (*yleisyys tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä*

arviointiin).

Muita mahdollisia häirtävaikutuksia:

Kummankin vaikuttavan aineen erikseen käytettynä aiheuttamat häirtävaikutukset ovat mahdollisia. Jommallakummalla Rasilez HCT -valmisteen sisältämällä vaikuttavalla aineella (aliskireenilla tai hydroklooritiatsidilla) aiemmin ilmoitetut ja alla olevassa taulukossa luetellut häirtävaikutukset ovat mahdollisia Rasilez HCT -hoidon yhteydessä.

Hyvin yleiset (näitä voi ilmetä useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä):

- Veren alhainen kaliumpitoisuus
- Veren lisääntynyt lipidipitoisuus

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä):

- Ripuli
- Nivelkipu
- Kohonnut kaliumpitoisuus veressä
- Heitehuimaus
- Veren korkea virtsahappopitoisuus
- Veren alhainen magnesiumpitoisuus
- Veren alhainen natriumpitoisuus
- Heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- Ruokahalun väheneminen
- Pahoinvointi ja oksentelu
- Kutiaava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- Kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta):

- Epänormaalinen matala verenpaine
- Ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla)
- Munuaisvaivat mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä)
- Turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema)
- Vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutuminen, kuume)
- Sydämentykytykset
- Yskä
- Kutina
- Kutiaava ihottuma (nokkosihottuma)
- Maksaentsyymiarvojen nousu

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta):

- Veren kreatiniinipitoisuuden nousu
- Ihon punoitus (eryteema)
- Pieni verihiutalemäärä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- Suurentunut veren kalsiumpitoisuus
- Korkeat verensokeripitoisuudet
- Diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- Alakuloisuus (masennus)
- Unihäiriöt
- Päänsärky
- Kihelmöinti tai puutuminen
- Näköhäiriöt
- Epäsäännölliset sydämenlyönnit
- Epämiellyttävä tunne vatsassa
- Ummetus
- Maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta
- Ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- Sokerin esiintyminen virtsassa

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta):

- Kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- Kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia)
- Ihottuma, kutina, nokkosihottuma; hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- Sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset, nopea hengitystiheys (hypokloreminen alkaloosi)
- Hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskiminen, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoödeema)
- Voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- Kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihaskouristukset, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- Verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppyliitä, kuumetta (vaskuliitti)
- Vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Heikotus
- Mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- Näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- Vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- Lihaskouristukset
- Voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta), heikotus (astenia)
- Kuume (pyreksia)
- Heitehuimaus, johon liittyy pyörimisen tunne
- Hengenahdistus

Ota yhteys lääkäriin, jos jokin edellä mainituista haittavaikutuksista on vaikea. Saatat joutua keskeyttämään Rasilez HCT-hoidon.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös

sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rasilez HCT -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rasilez HCT sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat aliskireeni ja hydroklooritiatsidi.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni tyyppi A, laktoosimonohydraatti ja vehnätärkkelys (ks. kohta 2, ”Rasilez HCT sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä”), povidoni K-30, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, hypromelloosisubstituutio tyyppi 2910 (3 mPa s), makrogoli 4000, titaanidioksidi (E171).

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni tyyppi A, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2), vehnätärkkelys (ks. kohta 2), povidoni K-30, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, hypromelloosisubstituutio tyyppi 2910 (3 mPa s), makrogoli 4000, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172).

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni tyyppi A, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2), vehnätärkkelys (ks. kohta 2), povidoni K-30, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, hypromelloosisubstituutio tyyppi 2910 (3 mPa s), makrogoli 4000, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni tyyppi A, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2), vehnätärkkelys (ks. kohta 2), povidoni K-30, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, hypromelloosisubstituutio tyyppi 2910 (3 mPa s), makrogoli 4000, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti on valkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painomerkintä ”LCI” ja toisella ”NVR”.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti on haaleankankeltainen, soikea

kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painomerkintä ”CLL” ja toisella ”NVR”.
Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti on violetinvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painomerkintä ”CVI” ja toisella ”NVR”.
Rasilez HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleankeltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painomerkintä ”CVV” ja toisella ”NVR”.

PA/Alu/PVC – Alu-läpipainopakkaukset

Yksittäispakkaukset, jotka sisältävät 7, 14, 28, 30, 50 tai 56 tablettia.

Monipakkaukset, jotka sisältävät 90 (3 30 tabletin pakkausta), 98 (2 49 tabletin pakkausta) tai 280 (20 14 tabletin pakkausta) tablettia.

PVC/polyklooritrifluoroetyleni (PCTFE) – Alu-läpipainopakkaukset

Yksittäispakkaukset, jotka sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.

Yksittäispakkaukset (perforoitu kerta-annosläpipainopakkaus), jotka sisältävät 56 x 1 tablettia.

Monipakkaukset, jotka sisältävät 280 (20 14 tabletin pakkausta) tablettia.

Monipakkaukset (perforoitu kerta-annosläpipainopakkaus), jotka sisältävät 98 (2 49 x 1 tabletin pakkausta) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>