

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (*Aliskirenum*) (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (*Hydrochlorothiazidum*).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab 25 mg laktoosmonohüdraati ja 24,5 mg nisutärklist.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (*Aliskirenum*) (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi (*Hydrochlorothiazidum*).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab 50 mg laktoosmonohüdraati ja 49 mg nisutärklist.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (*Aliskirenum*) (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (*Hydrochlorothiazidum*).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab 25 mg laktoosmonohüdraati ja 24,5 mg nisutärklist.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (*Aliskirenum*) (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi (*Hydrochlorothiazidum*).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab 50 mg laktoosmonohüdraati ja 49 mg nisutärklist.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge, kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „LCI” ja teisel „NVR”.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatukollane, kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „CLL” ja teisel „NVR”.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Violetne valge, kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „CVI” ja teisel „NVR”.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helekollane, kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „CVV” ja teisel „NVR”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

Rasilez HCT on näidustatud patsientidele, kellel aliskireen või hüdroklorotiasiid üksinda kasutatuna ei taga piisavat vererõhu langust.

Rasilez HCT on näidustatud asendusravina patsientidele, kellel samaaegselt manustatud aliskireen ja hüdroklorotiasiid tagavad piisava vererõhu languse samades nagu kombinatsioonpreparaadis sisalduvates annustes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Rasilez HCT soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime avaldub suurel määral ühe nädala jooksul ning maksimaalset toimet täheldatakse üldjuhul 4 nädala jooksul.

Annustamine patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat kontrolli aliskireeni või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga

Enne fikseeritud kombinatsioonile üleminekut võib olla soovitatav mõlema komponendi annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile kasutamisele.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitud ainult 150 mg aliskireeni või 12,5 mg hüdroklorotiasiidiga.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitud ainult 150 mg aliskireeni või 25 mg hüdroklorotiasiidiga või Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg-ga.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitud ainult 300 mg aliskireeni või 12,5 mg hüdroklorotiasiidiga või Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg-ga.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitud ainult 300 mg aliskireeni või 25 mg hüdroklorotiasiidiga või Rasilez HCT 150 mg/25 mg-ga.

Kui vererõhk ei ole langenud pärast 2...4 nädalat kestnud ravi, võib annust suurendada kuni Rasilez HCT maksimaalse annuseni 300 mg/25 mg ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda vastavalt patsiendi kliinilisele ravivastusele.

Annustamine asendusravina

Et ravimi manustamine oleks mugav, võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena saavad patsiendid üle viia Rasilez HCT fikseeritud kombinatsioonitabletile, mis sisaldab neid ravimeid samades annustes.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasilez HCT vastunäidustatud anuuriaga patsientidel ja raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Rasilez HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel ja seda tuleb kasutada ettevaatusega kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 4.3, 4.4 ja 5.2).

Eakad (üle 65-aastased)

Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

Lapsed

Rasilez HCT ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Rasilez HCT on vastunäidustatud lastele vanuses sünnist kuni alla 2 aastani. Rasilez HCT'd ei tohi kasutada lastel vanuses alates 2 aastast kuni alla 6 aasta vanuseni seoses ohutusriskidega, mis tulenevad aliskireeni võimalikust üleekspositsioonist (vt lõik 4.3, 4.4, 5.2 ja 5.3). Rasilez HCT ohutus ja efektiivsus 6- kuni 17-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Rasilez HCT'd ei ole soovitatav kasutada sellel rühmal.

Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos väheses veega. Rasilez HCT'd tuleb võtta üks kord ööpäevas alati koos toiduga või alati ilma, soovitatavalt iga päev samal ajal. Ravimpreparaadi võtmine peab toimuma kindlal ajal patsiendi päevaplaanis ning ajaline seos söömisega peab olema sama. Vältima peab koosmanustamist puuviljamahlaga ja/või taimetee ekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimetee) (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes või teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Anuuria.
- Raske neerukahjustus ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Hüponatreemia, hüperkaltseemia, sümptomaatiline hüperurikeemia ja refraktaarne hüpokaleemia.
- Raske maksakahjustus.
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonasooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Rasilez HCT samaaegne kasutamine angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (AKE inhibiitorid) või angiotensiin II retseptori blokaatoritega (ARB) on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõik 4.5 ja 5.1).
- Lapsed sünnist kuni 2 aasta vanuseni (vt lõik 4.2 ja 5.3).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral hüdroklorotiasiidiga mitte-melanoomse nahavähi (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente juhendama võtma võimalikke ennetusmeetmeid, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Üldine

Raske ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Rasilez HCT'ga katkestada (vt lõik 4.8).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On teatatud hüpotensioonist, süngoobist, insuldist, hüperkaleemiast ja neerutalitluse langusest (ka äge neerupuudulikkus) eelsoodumusega isikutel, eriti kombinatsioonravi korral ravimitega, mis mõjutavad seda süsteemi (vt lõik 5.1). Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi, kombineerides aliskireeni AKE inhibiitori või ARB-iga. Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

Südamepuudulikkus

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (*New York Heart Association* [NYHA] klass III-IV) (vt lõik 5.1). Väheste kliiniliste efektiivsus- ja ohutusandmete tõttu tuleb Rasilez HCT'd kasutada ettevaatusega südamepuudulikkusega patsientidel.

Patsientidel, kellel südamepuudulikkust ravitakse furosemiidi või torasemiidiga, tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Sümptomaatilise hüpotensiooni risk

Rasilez HCT-ravi alustamise järgselt võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon järgmistel juhtudel:

- Väljendunud vedelikuvaeguse või naatriumivaegusega patsiendid (nt patsiendid, kes saavad suuri diureetikumi annuseid)
- Aliskireeni ja teiste RAASi mõjutavate ainete kooskasutamine.

Vedeliku- või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne Rasilez HCT manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

Elektrolüütide tasakaaluhäired

Ravi Rasilez HCT'ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneesemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Rasilez HCT kasutamine katkestada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni. Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia, võib samaaegne ravi aliskireeniga vähendada diureetikumist põhjustatud hüpokaleemia teket. Hüpokaleemia risk on suurem patsientidel, kellel esineb maksatsirroos, kiire diurees, kes ei saa suu kaudu piisavalt elektrolüüte ja kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõik 4.5 ja 4.8).

Vastupidiselt on turuletulekujärgselt aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine (vt lõik 4.5 ja 4.8).

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga

tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Rasilez HCT'ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Puuduvad tõendid selle kohta, et Rasilez HCT vähendaks või hoiaks ära diureetikumist põhjustatud hüponatreemia tekke. Kloriidipuudus on üldiselt kerge ning ei vaja tavaliselt ravi.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasilez HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Rasilez HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Rasilez HCT'd kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, sealhulgas kaaliumi, kreatiniini ja kusihaape taseme perioodiline jälgimine. Rasilez HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustuse või anuuriaga patsientidel (vt lõik 4.2 ja 4.3).

Puudub kogemus Rasilez HCT manustamisega patsientidele, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine. Rasilez HCT kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine, kuna andmed kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta on piiratud.

Aliskireeni manustamisega tuleb olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüpovoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel Rasilez HCT kohta andmed puuduvad. Raske maksakahjustusega patsientidele on Rasilez HCT vastunäidustatud ja seda tuleb ettevaatusega kasutada kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientide korral ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 4.2, 4.3 ja 5.2).

Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Eriti ettevaatlik peab olema patsientide ravimisel, kellel esineb aordi- või mitraalstenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

Neeruarteri stenoos ja renovaskulaarne hüpertensioon

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Rasilez HCT kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Aliskireeniga ravitud patsientidel on suurenenud risk ägeda neerupuudulikkuse ja neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Turuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Aliskireeniga ravitud patsientidel on kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse).

Mitmel sellisel patsiendil oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate teiste ravimpreparaatide, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on aliskireeni samaaegset manustamist AKE inhibiitorite või ARB-idega seostatud angioödeemi riski suurenemisega. Selle toime tekkemehhanism ei ole kindlaks tehtud. Üldiselt ei soovitata RAASi kahekordset blokeerimist AKE inhibiitori ja ARB-iga (vt lõik „Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad“ eespool ning lõik 4.5 ja 4.8).

Eriline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõik 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Rasilez HCT kasutamine kohe lõpetada ning alustada asjakohast ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsiente tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest, eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo-, jäsemete, silmade, huulte või keeleturset. Keele, häälepilu või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist. Süsteemse erütematoosse luupuse tunnuste või kliinilise kahtluse korral tuleb Rasilez HCT kasutamine kohe lõpetada ja patsienti sobival viisil ravida ning jälgida kuni nende tunnuste ja sümptomite täieliku ja püsiva kadumiseni.

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoglükeemiliste ravimite annuseid.

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasilez HCT vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral (vt lõik 4.3). Hüdroklorotiasiidi toimel võib suurendada kusihappe sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kergest suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasilez HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Rasilez HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Rasilez HCT ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

Soonkesta efusioon, äge müoopia ja teisene suletud nurga glaukoom

Sulfoonamiidid või ravimid, mis on sulfoonamiidi derivaadid, võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjel tekib soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravimi kasutamise alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Esmase ravina tuleb ravimi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

Üldine

Ülemäärane vererõhu langus võib isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad tekkida suurema tõenäosusega allergia ja bronhiaalastma patsientidel.

Abiained

Rasilez HCT sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid, ei tohi seda ravimit kasutada.

Rasilez HCT sisaldab nisutärklist. Selles ravimis olev nisutärklis sisaldab väga vähesel määral nisugluteeni (alla 100 ppm) ja on väga ebatõenäoline, et see tsöliaakia korral probleeme tekitab. Üks annuseühik sisaldab mitte rohkem kui 100 mikrogrammi gluteeni. Kui teil on nisuallergia (erineb tsöliaakiast), ei tohi te seda ravimit võtta. Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

Lapsed

Aliskireen on P-glükoproteiini (P-gp) substraat ning väljaarenemata P-gp transportersüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks. Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transportersüsteem välja arenenud (vt lõik 5.2 ja 5.3). Seega on Rasilez HCT vastunäidustatud lastele alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ning seda ei tohi kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat (vt lõik 4.2 ja 4.3). Aliskireeni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 kuni 17 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teave Rasilez HCT koostoimete kohta

Seerumi kaaliumitaset mõjutavad ravimid

Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendavat toimet nõrgendab aliskireeni kaaliumisäästev toime. Samas tugevdavad hüdroklorotiasiidi seerumi kaaliumisisaldust vähendavat toimet teised ravimid, mis on seotud kaaliumi kaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, kortikosteroidid, lahtistid, adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaadid). Vastupidiselt võib samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVAdega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) suurenenud kaaliumisisaldus seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne manustamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4 ja 5.1).

Ravimid, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused

Regulaarset seerumi kaaliumisisalduse jälgimist soovitatakse juhul, kui Rasilez HCT'd manustatakse koos ravimitega, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhape ja mitteselektiivsed MSPVA'd

MSPVA'd võivad vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. MSPVA'd võivad samuti nõrgendada hüdroklorotiasiidi diureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi ning MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab Rasilez HCT kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Rasilez HCT hüpertensioonivastane toime võib suurened teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegsel kasutamisel. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik selle kasutamisel koos teiste antihüpertensiivsete ainetega.

Täiendav informatsioon aliskireeni koostoimete kohta

Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Tugevad P-gp inhibiitorid

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C_{max} ligikaudu 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Tõus võib olla suurem aliskireeni suuremate annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C_{max} vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)

Puuviljamahl ja taimeekstrakte sisaldavad joogid

Puuviljamahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C_{max} väärtuste languseni. Greipfruudimahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga põhjustas aliskireeni AUC 61% vähenemise ja tarvitamine koos 300 mg aliskireeniga põhjustas aliskireeni AUC 38% vähenemise. Apelsinimahla või õunamahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis vastavalt aliskireeni AUC 62% ja 63% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest puuviljamahla komponentide poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu puuviljamahla koos Rasilez HCT'ga tarvitada. Taimeekstrakte sisaldavate jookide (kaasa arvatud taimeteed) mõju aliskireeni imendumisele ei ole uuritud. Potentsiaalselt aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumist inhibeerivad ühendid on laialt levinud puuviljades, juurviljades ja paljudes teistes taimsetes toodetes. Seetõttu ei tohi taimeekstrakte sisaldavaid jooke, kaasa arvatud taimeteesid, koos Rasilez HCT'ga tarvitada.

Kahekordne RAAS blokaad aliskireeni, ARBi või AKE inhibiitoritega

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAAS kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteraapiaga (vt lõik 4.3, 4.4 ja 5.1).

Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus

P-gp koostoimed

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumisel soolde ja eritumisel sapiga (vt lõik 5.2). P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust ligikaudu 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka erinevate substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada

koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimet peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel koos ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

Kaaliumitaset mõjutavad ravimid

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA' dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suureneka kaaliumisisaldus seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, on soovitatav jälgida rutiinselt kaaliumitasemeid.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd)

MSPVA'd võivad vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVA' de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVA' dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

Furosemiidi ja torasemiidi

Aliskireeni ja furosemiidi suukaudne koosmanustamine ei mõjutanud aliskireeni farmakokineetikat, kuid vähendas furosemiidi plasmakontsentratsiooni 20...30% võrra (aliskireeni mõju intramuskulaarselt või intravenoosselt manustatavale furosemiidile ei ole uuritud). Võrreldes ainult furosemiidi manustamisega vähenes furosemiidi mitmekordse annuse (60 mg/ööpäevas) ja aliskireeni (300 mg/ööpäevas) koosmanustamise järgselt südamepuudulikkusega patsientidele naatriumi eritumine uriiniga ja uriini hulk esimese 4 tunni jooksul vastavalt 31% ja 24% võrra. Samaaegselt furosemiidi ja 300 mg aliskireeniga ravitud patsientide keskmine kehakaal (84,6 kg) oli kõrgem kui ainult furosemiidiga ravitud patsientide kehakaal (83,4 kg). Väiksemaid muutusi furosemiidi farmakokineetikas ja efektiivsuses täheldati aliskireeni annusega 150 mg/ööpäevas.

Olemasolevad kliinilised andmed ei näita, et aliskireeniga koosmanustamisel suureneksid torasemiidi annused. Torasemiidi eritumist neerude kaudu vahendab orgaaniliste anioonide transporter (OAT). Aliskireen eritub neerude kaudu vähesel määral, suukaudsel manustamisel eritub ainult 0,6% aliskireeni annusest uriiniga (vt lõik 5.2). Siiski on näidatud, et aliskireen on orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 1A2 (OATP1A2) substraat (vt allpool lõik „Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid“), seega võib aliskireen potentsiaalselt vähendada torasemiidi plasmakontsentratsiooni mõjutades imendumisprotsessi.

Seetõttu on patsientidel, kes saavad nii suukaudset furosemiidi või torasemiidi kui ka aliskireeni, soovitatav jälgida furosemiidi või torasemiidi toimet furosemiid- või torasemiidravi ja aliskireenravi alustamisel ja annuse kohandamisel, et vältida muutusi ekstratsellulaarse vedeliku mahus ja võimalikku vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.4).

Varfariin

Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

Koostoime toiduga

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt küll vähendanud aliskireeni imendumist, kuid aliskireeni efektiivsus on jäänud sarnaseks nii kerge einega koos kui ka ilma eineta võtmisel (vt lõik 4.2). Olemasolevad kliinilised andmed ei toeta erinevate toitade ja/või jookide mõju, kuid sellest tulenevat potentsiaalset aliskireeni biosaadavuse vähenemist ei ole uuritud ja seetõttu ei saa seda välistada. Aliskireeni ei tohi tarvitada koos puuviljamahla või taimeekstrakte sisaldavate jookidega, kaasa arvatud taimeteeedega.

Farmakokineetilised koostoimed teiste ravimpreparaatidega

- Ravimid, mida on uuritud kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.
- Aliskireeni manustamisel koos metformiini ($\downarrow 28\%$), amlodipiini ($\uparrow 29\%$) või tsimetidiiniga ($\uparrow 19\%$) muutus aliskireeni $C_{\max}$ või AUC 20...30%. Manustamisel koos atorvastatiiniga suurenesid aliskireeni püsikontsentratsiooni AUC ja $C_{\max}$ 50%. Aliskireeni samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta aliskireeni või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

Aliskireen võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

CYP450-ga seotud koostoimed

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Seetõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite plasmakontsentratsiooni, mis inhibeervad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega koostoimeid CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induksioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeervad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni plasmakontsentratsiooni (vt. teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimeid lõigus 4.5).

P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Manustamisel koos atorvastatiiniga (80 mg) suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni AUC ja $C_{\max}$ 50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et aliskireeni biosaadavusel on määrava tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada aliskireeni biosaadavust.

Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraatide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt eespool lõik „Puuviljamahl ja taimeekstrakte sisaldavad joogid“).

Täiendav informatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võib järgmistel ravimitel olla koostoimeid tiasiiddiureetikumidega:

Liitium

Tiasiidide toimel väheneb liitiumi renaalne kliirens, seetõttu võib hüdroklorotiasiidi manustamisel suurened liitiumimürgistuse oht. Liitiumi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, soovitatakse samaaegse manustamise ajal hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke

Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid

Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.

Pressoorseid amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)

Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.

Digoksiin või teised digitaalise glükosiidid

Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneesemia võivad kõrvaltoimena soodustada digitaalsest põhjustatud südame rütmihäirete teket.

D-vitamiin ja kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüreoidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.

Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid)

Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4). Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

Beetablokaatorid ja diasoksiid

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beetablokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.

Podagra raviks kasutatavad preparaadid

Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusi happes sisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

Antikolinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid

Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurened seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.

Amantadiin

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.

Ioonvahetusvaigud

Kolestüramiin või kolestipool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinimumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.

Tsütotoksilised ravimid

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.

Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada lihasrelaksantide, näiteks kuraare derivaatide toimet.

Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained

Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.

Metüüldopa

Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.

Joodi sisaldavad kontrastained

Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireen teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarengute ja vastsündinu surmaga, kui neid kasutatakse raseduse teisel ja kolmandal trimestril. Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduse algsete tursete, raseduse algse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk ilma kasuliku mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel kasutada kõrge vererõhu raviks välja arvatud erandjuhtumitel, kui muud ravi ei saa kasutada.

Selle kombinatsiooniga ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid läbi viidud, mistõttu ei tohiks Rasilez HCT'd kasutada raseduse esimesel trimestril või rasedust planeerivatel naistel ning see on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele ravile. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb Rasilez HCT kasutamine lõpetada niipea kui võimalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen eritub rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni.

Rasilez HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Rasilez HCT'd kasutatakse imetamise ajal, tuleb annused hoida nii madalad kui võimalik.

Fertiilsus

Kliinilised andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rasilez HCT mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate kasutamisel tuleb mees pidada, et Rasilez HCT võtmise ajal võib mõnikord esineda peeringlust või uimasust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rasilez HCT ohutust on hinnatud rohkem kui 3900 patsiendil, kellest enam kui 700 said ravi 6 kuu ja 190 ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei olnud seotud soo, vanuse, kehamassi indeksi, rassi ega etnilise kuuluvusega. Annuste kuni 300 mg/25 mg kasutamisel oli Rasilez HCT kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõige sagedasem Rasilez HCT puhul märgatud kõrvaltoime on kõhulahtisus. Rasilez HCT koostisosade (aliskireen ja hüdroklorotiasiid) varem teatatud ja tabeli kujul kõrvaltoimete loetelus esitatud kõrvaltoimed võivad esineda ka Rasilez HCT puhul.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Allpool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabelis on esitatud kõrvaltoimed, mida on täheldatud Rasilez HCT või selle ühe või mõlema koostisosa puhul monoterapias. Kui kõrvaltoimet on täheldatud rohkem kui ühe kombinatsioonis oleva toimeaine puhul, kasutatakse tabelis esitamiseks suuremat esinemissagedust.

Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	
Teadmata	Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Harv	Trübotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga ^h
Väga harv	Agranulotsütoos ^h , luuüdi depressioon ^h , hemolüütiline aneemia ^h , leukopeenia ^h
Teadmata	Aplastiline aneemia ^h
Immuunsüsteemi häired	
Harv	Anafülaktiline reaktsioon ^a , ülitundlikkusreaktsioonid ^{a,h}
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Hüpokaleemia ^h
Sage	Hüperurikeemia ^h , hüpomagneesiumia ^h
Harv	Hüperkaltseemia ^h , hüperglükeemia ^h , diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine ^h
Väga harv	Hüpokloreemiline alkaloos ^h
Psühhiaatrilised häired	
Harv	Depressioon ^h , unehäired ^h
Närvisüsteemi häired	
Harv	Peavalu ^h , paresteesia ^h
Silma kahjustused	
Harv	Nägemishäired ^h
Teadmata	Äge suletudnurga glaukoom ^h , soonkesta efusioon ^h
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Teadmata	Vertiigo ^a
Südame häired	
Sage	Peeringlus ^{a,h}
Aeg-ajalt	Südamepekslemine ^a , perifeerne turse ^a
Harv	Südame rütmihäired ^h

Vaskulaarsed häired	
Sage	Ortostaatiline hüpotensioon ^h
Aeg-ajalt	Hüpotensioon ^{c,a}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	Köha ^a
Väga harv	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse) ^h
Teadmata	Düspnoe ^a
Seedetrakti häired	
Sage	Kõhulahtisus ^{c,a,h} , söögiisu vähenemine ^h , iiveldus ja oksendamine ^{a,h}
Harv	Ebamugavustunne kõhus ^h , kõhukinnisus ^h
Väga harv	Pankreatiit ^h
Maksa ja sapiteede häired	
Harv	Intrahepaatiline kolestaas ^h , ikterus ^{a,h}
Teadmata	Maksahäired ^{a,*} , hepatiit ^a , maksapuudulikkus ^{a,**}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Urtikaaria ja teised lööbevormid ^{a,h}
Aeg-ajalt	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom ^a , toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ^a , suulimaskesta reaktsioonid ^a , kihelus ^a
Harv	Angioödeem ^a , erüteem ^a , valgustundlikkuse reaktsioonid ^h
Väga harv	Naha erütematoosse luupuse taolised reaktsioonid ^h , naha erütematoosse luupuse reaktiveerumine ^h , nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalne nekrolüüs ^h
Teadmata	Multiformne erüteem ^h
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	Artralgia ^a
Teadmata	Lihasspasm ^h
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus ^{a,h} , neerukahjustus ^a
Teadmata	Neerufunktsiooni häired ^h
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	Impotentsus ^h
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Teadmata	Asteeniah ^h , püreksia ^h
Uuringud	
Väga sage	Kolesterooli- ja triglütseriididetaseme tõus ^h
Sage	Hüperkaleemia ^a , hüponatreemia ^{c, a, h}
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse tõus ^a
Harv	Hemoglobiinitaseme langus ^a , hematokrititaseme langus ^a , kreatiniinisalduse tõus veres ^a , glükoosuria ^h

^c Rasilez HCT'ga täheldatud kõrvaltoimed

^a Aliskireeni monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed

^h Hüdroklorotiasiidi monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed

* Maksahäirete üksikud juhud kliiniliste sümptomite ja laboratoorse tõendusega rohkem väljendunud maksatalitluse düsfunktsiooni kohta.

** Sealhulgas teatatud turuletulekujärgselt üks ägeda maksapuudulikkuse juhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost aliskireeniga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõhulahtisus

Kõhulahtisus on aliskireeni annusega seotud kõrvaltoime. Kontrollitud kliinilises uuringus oli Rasilez HCT'ga ravitud patsientidel kõhulahtisuse esinemissagedus 1,3% võrreldes aliskireeniga 1,4% või 1,9% hüdroklorotiasiidiga ravitud patsientidel.

Seerumi kaaliumisisaldus

Suures platseebokontrollitud kliinilises uuringus paljudel patsientidel peaaegu tasakaalustatud aliskireeni (150 mg või 300 mg) ja hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) vastupidised toimed seerumi kaaliumisisaldusele. Teistel patsientidel võib olla ülekaalus üks või teine toime. Riskigrupi patsientidel tuleb regulaarselt sobivate intervallide järel määrata seerumi kaaliumisisaldust, et avastada võimalikud elektrolüütide tasakaaluhäired (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Eelnevalt kumbagi komponendi puhul kirjeldatud kõrvaltoimed võivad ilmned ka Rasilez HCT kasutamisel, isegi kui neid ei ole kliinilises uuringus täheldatud.

Aliskireen

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrollitud kliinilises uuringus esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimipreparaatide, sealhulgas RAAS blokaatorite (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud artralgia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Hemoglobiin ja hematokrit

Täheldati hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt ligikaudu 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheldatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB-id.

Seerumi kaaliumisisaldus

Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõik 4.3, 4.4 ja 5.1).

Lapsed

Aliskireeni hinnati mitmekeskesuselises randomiseeritud topeltpimedas 8 nädalat kestnud uuringus 267 hüpertensiooniga 6 kuni 17 aasta vanusel lapsel, kes olid enamuses ülekaalulised/rasvunud, ning uuringule järgnes jätku-uuring 208 patsiendiga, kelle ravi kestis 52 nädalat. Täiendava 52...104 nädalat kestnud 106 patsiendiga mittesekkuva jätku-vaatlusuuringu (uuringuravimi manustamiseta) eesmärk oli hinnata aliskireeniga põhiuuringus varem ravitud ravieelse (esmase või teisese) hüpertensiooniga 6...17-aastaste laste pikaajalist ohutust kasvu ja arengu seisukohast.

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel oli üldiselt samasugune kui hüpertensiooniga täiskasvanutel. Kuni ühe aasta jooksul pärast aliskireenravi lõppu ei täheldatud 6- kuni 17-aastastel patsientidel üldisi kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid, lähtudes füüsilise arengu hindamisest esmase või teisese hüpertensiooniga patsientidel ja neurokognitiivse arengu hindamisest ainult teisese hüpertensiooniga patsientidel (19 patsienti: 9 varem ravitud aliskireeniga ja 10 varem ravitud enalapriiliga). Teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi on palju aastaid laialdaselt määratud, sageli suuremates annustes kui need, mida sisaldab Rasilez HCT. Ülalpool tabelis loetletud kõrvaltoimeid, mis on märgitud ülaindeksiga „h“, on kirjeldatud patsientidel, keda on ravitud ainult tiasiiddiureetikumidega, sealhulgas hüdroklorotiasiidiga:

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõik 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigsest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooniga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmsid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

Ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained; reniini inhibiitor, ATC-kood: C09XA52

Rasilez HCT sisaldab kahe antihüpertensiivse toimeaine kombinatsiooni, et langetada vererõhku arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite ja hüdroklorotiasiidi tiasiiddiureetikumide klassi. Teineteist täiendava toime mehhanismiga ravimite kombineerimine tagab aditiivse antihüpertensiivse toime, langetades vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen RAAS'i aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS'i inhibeervad ained (angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Samast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Plasma reniini aktiivsusele avaldatavate toimete kliiniline tähendus on praegu teadmata.

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Vererõhku langetav toime püsis pikaajalise ravi käigus (12 kuud) ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ega etnilisest kuuluvusest.

Läbi on viidud kombinatsioonravi uuringud, kus aliskireen lisati diureetikumile hüdroklorotiasiidile, kaltsiumikanali blokaatorile amlodipiinile ja beetablokaatorile atenoloolile. Need kombinatsioonid olid efektiivsed ja hästi talutavad.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsusuuringus 901-I essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil (≥ 65 aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiid (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal (≥ 65 -aastased) ja väga eakal (30% ≥ 75 -aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi. Kuni 12 kuud kestnud kliinilisest uuringust kogutud efektiivsuse ja ohutuse koondandmete põhjal ei esinenud eakatel (≥ 65 aasta) 300 mg ja 150 mg aliskireeni vahel statistiliselt olulist erinevust vererõhu alandamisel.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist ega toimet pulsisagedusele. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järk-järgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamise kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavatel patsientidel seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Lõplikud uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määramaks 1,097 platseebo kasuks (95,4% Usaldusintervall: 0,987, 1,218, 2-poolne $p=0,0787$). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul kõrvaltoimete esinemise tõusu (38,2% vs 30,3%). Eriti olid suurenenud neerufunktsiooni häirete (14,5% vs 12,4%), hüperkaleemia (39,1% vs 29,0%), hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete (19,9% vs 16,3%) ja rabanduse (komisjoni poolt hinnatud tulemusnäitaja) (3,4% vs 2,7%) esinemine. Rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

150 mg (taluvusel kuni 300 mg) aliskireeni lisamist konventsionaalsele ravile uuriti topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 1639 vähenenud väljutusmahuga patsiendil, kes olid viibinud haiglaravil ägeda südamepuudulikkusega (NYHA klass III-IV) ning olid hemodünaamiliselt stabiilsed. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarne surm või rehospitaliseerimine südamepuudulikkusega 6 kuu jooksul; teiseseid tulemusnäitajaid hinnati 12 kuu möödudes.

Uuring näitas, et aliskireeni lisamine ägeda südamepuudulikkuse standardravile ei oma lisakasu ning diabeediga patsientidel tõuseb kardiovaskulaarne risk. Uuringutulemused viitasid aliskireeni mitte-olulisele toimele riskitiheduse suhtele 0,92 (95% usaldusintervall: 0,76...1,12; $p=0,41$, aliskireen vs. platseebo). Aliskireeni erinevat ravitoimet teatati 12 kuu üldise suremuse puhul sõltuvalt diabeedist olemasolust. Diabeediga patsientide alarühmas oli riskisuhe 1,64 platseebo kasuks (95% usaldusintervall: 1,15...2,33), sealjuures riskitiheduse suhe patsientide puhul, kellel diabeeti ei olnud, oli 0,69 aliskireeni kasuks (95% usaldusintervall: 0,50...0,94); koostoime p -väärtus = 0,0003. Aliskireeni rühmas täheldati võrreldes platseeboga suurenenud hüperkaleemia esinemist (20,9% vs. 17,5%), neerukahjustust/neerupuudulikkust (16,6% vs. 12,1%) ja hüpotensiooni (17,1% vs. 12,6%) ning need näitajad olid suuremad diabeediga patsientide puhul.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse kasu suhtes topeltpimedas aktiivse võrdlusravimi kontrolliga randomiseeritud uuringus 7064 kroonilise südamepuudulikkuse ja vähenenud vasaku vatsakese väljutusmahuga patsiendil, kellest 62%-l oli varasemalt hüpertensioon. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarse surma ja südamepuudulikkusest tingitud esmase hospitaliseerimise ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireeni 300 mg sihtannust enalapriili 20 mg sihtannusega lisatuna standardravile, mis koosnes beetablokaatorist (ja 37%-l mineralokortikoidretseptori antagonistist) ja vajaduspõhisest diureetikumist. Uuring hindas ka aliskireeni ja enalapriili kombinatsiooni. Keskmise jälgimisperiood oli 3,5 aastat. Uuringu lõpptulemused ei tõestanud statistiliselt, et aliskireen oleks

enalapriilist esmase tulemusnäitaja suhtes parem, samas polnud vaadeldud esinemismäärades aliskireeni ja enalapriili vahel sisuliselt mingit erinevust (riskitiheduste suhe 0,99 95% usaldusintervalliga 0,90...1,10). Aliskireeni lisamine enalapriilile ei toonud olulist kasu (esmane tulemusnäitaja: riskitiheduste suhe 0,93 95% usaldusintervalliga 0,85...1,03; $p=0,1724$, kombinatsioon vs. enalapriil). Diabeedi- ja neerupuudulikkusega patsientide ravitulemused olid sarnased. Tuvastatud insuldi esinemissagedus polnud aliskireeni ja enalapriili rühmade (4,4% vs. 4,0%; riskitiheduste suhe 1,12 95% usaldusintervalliga 0,848...1,485) ega kombinatsiooni ja enalapriili rühmade vahel (3,7% vs. 4,0%; riskitiheduste suhe 0,93 95% usaldusintervalliga 0,697...1,251) oluliselt erinev. Kõrvaltoimete esinemissagedus kippus olema kõrgem patsientidel, kellel oli diabeet, või kelle GFR <60 ml/min/1,73 m² või ≥65 aasta vanustel patsientidel; sellegipoolest polnud aliskireeni ja enalapriiliga ravitud patsientide vahel erinevust.

Teatud kõrvaltoimete esinemissagedus oli aliskireeni ja enalapriili rühmade vahel sarnane, samas kui aliskireeni ja enalapriili kombinatsioonis esines rohkemal määral kõrvaltoimeid: hüperkaleemia (21,4%, 13,2% ja 15,9% vastavalt kombinatsioonis, aliskireeni ja enalapriiliga), neerukahjustus/neerupuudulikkus (23,2%, 17,4% ja 18,7%) ja hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimed (27,0%, 22,3% ja 22,4%).

Aliskireenil kombinatsioonis enalapriiliga leiti statistiliselt oluline suurenenud süngoobi esinemissagedus, võrreldes enalapriiliga üldpopulatsioonis (4,2% versus 2,8%, suhteline risk 1,51 95% usaldusintervalliga 1,11...2,05) ja üldiselt NYHA I/II alarühmades (4,8% versus 3,0%, suhteline risk 1,62 95% usaldusintervalliga 1,14...2,29).

Kodade virvendusarütmia esinemismäär oli 11,1%, 13,3% ja 11,0% vastavalt kombinatsioonis, aliskireeni ja enalapriili rühmades.

Statistiliselt oluliselt suuremat südamepuudulikkuse ja isheemilise rabanduse esinemissagedust leiti ka aliskireeni rühmas võrrelduna enalapriiliga hüpertensiooniga NYHA I/II patsientidel ja kaasuva kroonilise südamepuudulikkuse ja ventrikulaarse ekstrasüstoliga hüpertensiooniga NYHA III/IV patsientidel. Aliskireeni ja enalapriili kombinatsioonis esinesid statistiliselt olulised erinevused ebastabiilse angiini määras võrrelduna enalapriiliga.

Varasema hüpertensiooni ja I...II klassi kroonilise südamepuudulikkusega eakamate patsientide alarühmas ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi efektiivsuses või ohutuse tulemustes üldise uuringupopulatsiooniga võrreldes.

Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukooses on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses torukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na⁺Cl⁻ sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl⁻ saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

Mitte-melanoomne nahavähk. Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud kogumise (kumulatiivne annus ≥ 50 000 mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1

(95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~ 25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~ 100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

Aliskireen/hüdroklorotiasiid

Kliinilises uuringus on Rasilez HCT'd üks kord ööpäevas saanud üle 3900 hüpertensiooniga patsiendi.

Hüpertensiivsetel patsientidel viis Rasilez HCT üks kord ööpäevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. Antihüpertensiivne toime avaldub suurel määral ühe nädala jooksul ning maksimaalne toime saabub üldjuhul 4 nädala jooksul. Vererõhku langetav toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ega etnilisest kuuluvusest. Kombinatsiooni üheksandse annuse antihüpertensiivne toime püsis 24 tundi. Pärast aliskireenravi (aliskireen koos hüdroklorotiasiidiga või ilma) lõpetamist taastusid vererõhu algväärtused järk-järgult (3...4 nädala jooksul) ilma tagasilöögiefektita.

Rasilez HCT'd uuriti platseebokontrollitud uuringus, kus osales 2762 hüpertensiivset patsienti diastoolse vererõhuga ≥ 95 mmHg ja < 110 mmHg (keskmine vererõhu algväärtus 153,6/99,2 mmHg). Selles uuringus viis Rasilez HCT annustes 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg (süstoolse/diastoolse) vererõhu annusest sõltuva languseni vastavalt 17,6/11,9 mmHg kuni 21,2/14,3 mmHg võrra platseeboga võrreldes (7,5/6,9 mmHg). Nende kombineeritud annuste puhul oli vererõhu langus oluliselt suurem kui aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi vastavate annuste eraldi manustamisel. Aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon neutraliseeris hüdroklorotiasiidi poolt põhjustatud plasma reniini aktiivsuse reaktiivse suurenemise.

Manustatuna märkimisväärselt kõrgeenenud vererõhuga hüpertensiivsetele patsientidele (süstoolne vererõhk ≥ 160 mmHg ja/või diastoolne vererõhk ≥ 100 mmHg), oli Rasilez HCT monoterapiast tiitrimata manustatud annuste 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg süstoolset/diastoolset vererõhku langetav toime oluliselt suurem ($< 140/90$ mmHg) kui vastavate monoterapiate puhul. Nendel patsientidel viis Rasilez HCT annustes 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg süstoolse/diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni 20,6/12,4 mmHg kuni 24,8/14,5 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui vastavate monoterapiate puhul. Kombinatsioonravi ohutus oli sarnane vastavate monoterapiatega hoolimata hüpertensiooni raskusest või täiendava kardiovaskulaarse riski olemasolust või puudumisest. Kombinatsioonravi puhul esines hüpotensiooni ja sellega seotud kõrvaltoimeid aeg-ajalt, nende esinemissagedus ei olnud suurenenud eakatel patsientidel.

Uuringus 880 randomiseeritud patsiendiga, kes ei olnud aliskireeniga annuses 300 mg saavutanud piisavat ravivastust, viis aliskireeni/hüdroklorotiasiidi 300 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamine süstoolse/diastoolse vererõhu languseni 15,8/11,0 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui aliskireeni 300 mg monoterapia puhul. Uuringus 722 randomiseeritud patsiendiga, kes ei olnud hüdroklorotiasiidiga annuses 25 mg saavutanud piisavat ravivastust, viis aliskireeni/hüdroklorotiasiidi 300 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamine süstoolse/diastoolse vererõhu languseni 16,78/10,7 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui hüdroklorotiasiidi 25 mg monoterapia puhul.

Teistes kliinilistes uuringutes hinnati Rasilez HCT efektiivsust ja ohutust ka 489 ülekaalulisel hüpertensiivsel patsiendil, kes ei saavutanud piisavat ravivastust 25 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel (süstoolse/diastoolse vererõhu algväärtus 149,4/96,8 mmHg). Selles raskesti ravitavas populatsioonis viis Rasilez HCT (süstoolse/diastoolse) vererõhu languseni 15,8/11,9 mmHg võrra; vastavad väärtused olid 15,4/11,3 mmHg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi, 13,6/10,3 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi ja 8,6/7,9 mmHg hüdroklorotiasiidi monoterapia puhul. Ohutus oli sarnane hüdroklorotiasiidi monoterapiaga.

Uuringus, kus osales 183 raske hüpertensiooniga (keskmine istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk ≥ 105 ja < 120 mmHg) randomiseeritud patsienti, oli aliskireenravi koos vabalt valitud 25 mg hüdroklorotiasiidi lisamisega vererõhu langetamisel ohutu ja efektiivne.

Lapsed

Aliskireeni monoterapia mitmekeskeselises randomiseeritud, topeltpimedas 8-nädalases uuringus (3 annuserühma kehakaalu kategooriate järgi ≥ 20 kg kuni < 50 kg; ≥ 50 kg kuni < 80 kg; ≥ 80 kg kuni ≤ 150 kg]: väike 6,25/12,5/25 mg [0,13...0,31 mg/kg]; keskmine 37,5/75/150 mg [0,75...1,88 mg/kg]; ja suur annus 150/300/600 mg [3,0...7,5 mg/kg], kusjuures väikese, keskmise ja suure annuse rühmade vahel oli suur annuse suhe [1:6:24]) 267 hüpertensiivsel lapsel vanuses 6 kuni 17 aastat, kes olid enamasti ülekaalus/rasvunud, vähendas aliskireeni uuringu alguses 4-nädalases annuse kindlaksmääramise faasis (1. faas) kabinetis ja ambulatoorselt mõõdetud vererõhku annusest sõltuvalt. Kuid uuringu sellele järgnenud 4-nädalases randomiseeritud ravimi ärajätmise faasis (2. faas) kattus aliskireeni toime toimetega, mida täheldati kõikides annuserühmades platseebole üleviidud patsientidel (väike, $p = 0,8894$; keskmine, $p = 0,9511$; suur, $p = 0,0563$). Aliskireeni ja platseebo vahelised keskmised erinevused keskmise ja väikese annusega rühmades olid $< 0,2$ mmHg. Ravi aliskireeniga taluti selles uuringus hästi.

Seda uuringut pikendati 52-nädalase topeltpimedas, randomiseeritud uuringuga aliskireeni ohutuse, taluvuse ja efektiivsuse hindamiseks võrreldes enalapriiliga 208 hüpertensiivsel lapsel vanuses 6 kuni 17 aastat (eelmise uuringu algul). Iga rühma algannus määrati kehakaalu põhjal kolme rühmana: ≥ 20 kuni < 50 kg, ≥ 50 kuni < 80 kg ja ≥ 80 kuni ≤ 150 kg. Aliskireeni algannused olid väikese, keskmise ja suure annusega rühmas vastavalt 37,5/75/150 mg. Enalapriili algannused olid väikese, keskmise ja suure annusega rühmas vastavalt 2,5/5/10 mg. Uuringuravimi vastavaid annuseid võis valikuliselt tiitrida järgmise suurima kehakaalul põhineva annusetasemeni annuse kahekordamise teel ühte kahest lubatud annuse tiitrimise viisi kasutades, kehakaalurühmas ≥ 80 kuni ≤ 150 kg aliskireeni puhul 600 mg-ni (suurim täiskasvanutel uuritud annus) ja enalapriili puhul 40 mg-ni, kui see oli meditsiiniliselt vajalik keskmise istuvas asendis mõõdetud süstoolse vererõhu (*mean sitting systolic blood pressure*, msSBP) korrigeerimiseks (s.t msSBP peab olema vanuse, soo ja kehapikkuse järgi vähem kui 90. protsentiilis). Patsientide keskmine vanus oli üldiselt 11,8 aastat ja 48,6% patsientidest olid 6...11 aasta vanuserühmas ja 51,4% 12...17 aasta vanuserühmas. 57,7%-l patsientidest, kelle KMI oli oma vanuse ja soo kohta 95. protsentiilis või suurem, oli keskmine kehakaal 68,0 kg. Selle jätku-uuringu lõpuks olid msSBP muutused algtasemega võrreldes täielikus analüüsikogumis aliskireeni kasutamisel sarnased enalapriiliga saavutatud muutustega (-7,63 mmHg vs. -7,94 mmHg). Kuid see mittehalvemuse testi olulisus ei püsinud, kui analüüsiti uuringuplaanile vastavat kogumit, milles oli msSBP keskmise muutuse algtasemega võrreldes vähimruutude keskmine aliskireeni puhul -7,84 mmHg ja enalapriili puhul -9,04 mmHg. Peale selle ei saa aliskireeni sobiva annustamise kohta patsientidel vanuses 6 kuni 17 aastat järeldusi teha võimaluse tõttu annust meditsiinilise vajaduse korral msSBP langetamiseks üles tiitrida.

Pärast esimest 52-nädalast jätku-uuringut kaasati tingimustele vastavad esmase või teisese hüpertensiooniga 6...17-aastased nais- ja meessoost lapsed 52 kuni 104 nädalat kestvasse ravita, mittesekkuvasse jätku-vaatlusuuringusse, mille eesmärk oli hinnata pikaajalist kasvu ja arengut kehapikkuse ja kaalu mõõtmise põhjal ja täiendavate neurokognitiivsete ja neerufunktsiooni hindamiste põhjal, mis olid järelkontrolli parameetrid, mida kasutati ainult teisese hüpertensiooniga patsientidel (19 patsienti: 9 varem ravitud aliskireeniga ja 10 varem ravitud enalapriiliga).

Ravirühmade vahel ei olnud ravieelselt tasemelt kuni pikaajalise järelkontrolli 18. visiidi (104. nädal) (esmane analüüs) olulisi erinevusi kaalu, pikkuse või KMI keskmistes muutustes statistiliselt olulisi erinevusi.

Pärast 104. nädalat (pikaajalise järelkontrolli 19. visiidi [156. nädal]) kaalu ja KMI vähimruutude keskmised vähenesid ravieelsega võrreldes mõlemas ravirühmas ning aliskireeni rühmas oli vähenemine võrreldes enalapriili ravirühmaga veidi suurem.

Pikkuse vähimruutude keskmine ravieelsega võrreldes suurenes pärast 104. nädalat (pikaajalise järelkontrolli 19. visiidi [156. nädal], teisese hüpertensiooniga patsientidel) rohkem võrreldes suurenemisega, mida täheldati pärast 52. nädalat (pikaajalise järelkontrolli 18. visiidi [104. nädal], esmase hüpertensiooniga patsientidel), mis on neil kasvavatel lastel eeldustekohane.

Neurokognitiivsete hindamiste tulemused näitasid enamiku testiskooride puhul teatavat paranemist, kuid ravirühmade vahel olulisi erinevusi ei olnud.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rasilez HCT'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta essentsiaalse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aliskireen

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2..3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab C_{max} ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel C_{max} 76% ja AUC_{0-tau} 67% võrra. Aliskireeni efektiivsus on siiski jäänud sarnaseks nii kerge einega koos võtmisel kui ka paastumisel. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

Transporterid

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on oluline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumises soolest ja eritumises sappi.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala ligikaudu 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon ja eritumine

Keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (suukaudse radioaktiivse annuse eritumine = 91%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseerub. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenoosset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

Lineaarsus

Aliskireeni plasmakontsentratsioon suurenes veidi enam kui proportsionaalselt annusega. Pärast ühekordse annuse manustamist vahemikus 75...600 mg viib annuse kahekordistamine AUC ja C_{max} väärtuste suurenemiseni vastavalt ligikaudu 2,3 ja 2,6 korda. Mehhanisme, mille tõttu plasmakontsentratsioon ei suurene proportsionaalselt annusega, ei ole kindlaks tehtud. Võimalik mehhanism on transportsüsteemide küllastumine imendumiskohas või hepatobiliaarsel eritumisteel.

Lapsed

Aliskireeni farmakokineetika uuringus, mis viidi läbi 39-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 6 kuni 17 aastat, kes said aliskireeni graanulitena annuses 2 mg/kg või 6 mg/kg ööpäevas (3,125 mg tablett), olid farmaokineetika näitajad sarnased täiskasvanute omadega. Selle uuringu tulemuste põhjal ei mõjuta vanus, kehakaal ega sugu oluliselt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.2).

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas 8 nädalat kestnud laste uuringus, kuhu oli kaasatud 267 hüpertensiooniga 6 kuni 17 aasta vanust last, kes olid enamuses ülekaalulised/rasvunud, olid 28. päeval aliskireeni minimaalsed kontsentratsioonid tühja kõhuga manustamisel samaväärsed täiskasvanutega, kes kasutasid aliskireeni sarnaseid annuseid.

In vitro inimese koe MDR1 uuring viitab vanusest ja koest sõltuvalt MDR1 (P-gp) transporterit küpsuse saavutamise mustriks. Täheldati suurt indiviididevahelist mRNA ekspressioonitaseme

varieeruvust (kuni 600-kordne). Maksa MDR1 mRNA ekspressioon oli statistiliselt oluliselt madalam loodete, vastsündinute ja kuni 23 kuu vanuste imikute proovides.

Ei ole võimalik määrata vanust, millest alates on transportersüsteem küpsuse saavutanud. Väljaarenemata MDR1 (P-gp) transportersüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt eespool lõik „Transporterid“ ja lõik 4.2, 4.4 ja 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Imendumine

Suukaudse annuse manustamise järgselt on hüdroklorotiasiidi imendumine kiire (T_{max} ligikaudu 2 tundi). Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

Jaotumine

Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu kolm korda suurem kui plasmas.

Biotransformatsioon ja eritumine

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaauses eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord ööpäevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

Aliskireen/hüdroklorotiasiid

Pärast Rasilez HCT tablettide suukaudset manustamist on keskmine maksimaalne plasmakontsentratsiooni sabumise aeg 1 tunni jooksul aliskireeni ja 2,5 tundi hüdroklorotiasiidi puhul.

Rasilez HCT imendumise kiirus ja ulatus on ekvivalentsed aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi biosaadavusega nende manustamisel monoteraapiana. Toidu mõju oli sarnane Rasilez HCT ja üksikkomponentide manustamisel.

Patsientide erirühmad

Rasilez HCT on efektiivne üks kord ööpäevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel hoolimata soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Kerge kuni keskmise raskusega maksahaigus ei mõjuta oluliselt aliskireeni farmakokineetikat. Seetõttu ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja Rasilez HCT algannust muuta. Puuduvad andmed Rasilez HCT'ga ravitud raske maksakahjustusega patsientide kohta. Rasilez HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 4.2 ja 4.4). Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist.

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C_{max} vähem kui 1,2-kordne muutus; AUC kuni 1,6-kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt

aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Eakatel patsientidel ei ole vaja Rasilez HCT algannust muuta. Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Puuduvad lastelt saadud farmakokineetilised andmed Rasilez HCT kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Aliskireeni farmakoloogilise ohutuse uuringutes ei ilmnud ebasoodsaid toimeid kesknärvisüsteemile, respiratoorsele või kardiovaskulaarsele funktsioonile. Korduvtoksilisuse loomkatsetest saadud andmed olid kooskõlas teadaoleva paikse (seedetrakt) ärritava toimega või aliskireeni oodatavate farmakoloogiliste toimetega.

Aliskireeni kartsinogeenset potentsiaali ei leitud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised.

Aliskireenil on teadaolev paiksel (seedetrakt) ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskestast kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate plasmakontsentratsioonide väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Prekliinilised hindamised, et toetada hüdroklorotiasiidi manustamist inimestele, hõlmasid *in vitro* genotoksilisuse uuringuid ning reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid närilistel. Hüdroklorotiasiidi kohta on saadud ulatuslikke andmeid, mida kajastatakse vastavates lõikudes.

2 ja 13 nädalat kestnud toksilisuse uuringutes täheldatud leiud ühtisid eelnevalt aliskireeni või hüdroklorotiasiidi monoterapia puhul täheldatuga. Puudusid uued või ettenägemata leiud, mis omaksid tähtsust inimeste puhul. 13-nädalases toksilisuse uuringus rottidel täheldati neerupealiste glomerulaarsooni rakkude suurenenud vakuolisatsiooni. Seda leitud täheldati hüdroklorotiasiidiga ravitud loomadel, kuid mitte ainult aliskireeni või platseebot saanud loomadel. Puuduvad andmed selle kohta, et see leid oleks olnud enam väljendunud aliskireeni/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasutamisel, kuna see avaldus kõikidel loomadel vaid minimaalse raskusega.

Noorloomade uuringud

8-päevastel rottidel läbi viidud toksilisuse uuringus manustati aliskireeni 100 mg/kg/ööpäevas ja 300 mg/kg/ööpäevas (2,3 ja 6,8 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest) ning leiti seos suurema suremuse ja tõsiste haigustega. Teises noorte loomade toksilisuse uuringus manustati 14-päevastele rottidele aliskireeni annuses 300 mg/kg/ööpäevas (8,5 korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast inimese annusest) ning leiti seos hilise suremusega. Aliskireeni plasmakontsentratsioon oli 8 päeva vanustel rottidel >400 korda suurem võrreldes täiskasvanud rottidega. Toimemehhanismi uuringu andmete kohaselt oli noortel rottidel ka MDR1 (P-gp) geeni ekspresseerumine oluliselt madalam võrreldes täiskasvanud rottidega. Aliskireeni suurenenud plasmakontsentratsioon noortel rottidel on tõenäoliselt seotud puudulikult välja arenenud P-gp'ga

seedetraktis. Seetõttu võib arvata, et väljaarenenemata MDR1 transpordisüsteemiga lastel esineb risk aliskireeni üleekspositsiooniks (vt lõik 4.2, 4.3 ja 5.2).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon, A-tüüpi
Laktoosmonohüdraat
Nisutärklis
Povidoon, K-30
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Talk

Tableti kate:

Talk
Hüpromelloosi aseaine, tüüp 2910 (3 mPa·s)
Makrogool 4000
Titaandioksiid (E171)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon, A-tüüpi
Laktoosmonohüdraat
Nisutärklis
Povidoon, K-30
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Talk

Tableti kate:

Talk
Hüpromelloosi aseaine, tüüp 2910 (3 mPa·s)
Makrogool 4000
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon, A-tüüpi
Laktoosmonohüdraat
Nisutärklis
Povidoon, K-30
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Talk

Tableti kate:

Talk

Hüpromelloosi aseaine, tüüp 2910 (3 mPa·s)

Makrogool 4000

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon, A-tüüpi

Laktoosmonohüdraat

Nisutärklis

Povidoon, K-30

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Talk

Tableti kate:

Talk

Hüpromelloosi aseaine, tüüp 2910 (3 mPa·s)

Makrogool 4000

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PA/Alu/PVC-Alu blistrid:

Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50 või 56 tabletiga.

Mitmikpakendid 90 (3 pakendit 30 tabletiga), 98 (2 pakendit 49 tabletiga) või 280 tabletiga (20 pakendit 14 tabletiga).

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE)-Alu blistrid:

Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 või 98 tabletiga.

Üksikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 56 x 1 tabletiga.

Mitmikpakendid 280 tabletiga (20 pakendit 14 tabletiga).

Mitmikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 98 tabletiga (2 pakendit 49 x 1 tabletiga).

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/08/491/001-020

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/08/491/021-040

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/08/491/041-060

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/08/491/061-080

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. jaanuar 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Iirimaa

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131

IT-80058 Torre Annunziata/NA

Italia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/001	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/002	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/003	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/004	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/005	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/006	56 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Noden Pharma DAC

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev

Teisipäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
49 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/020
EU/1/08/491/019

280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)
98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 x 1 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklist.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

280 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
90 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
98 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/009	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)
EU/1/08/491/007	90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 30 tabletiga)
EU/1/08/491/008	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PVC/PCTFE BLISTREID SISALDAVATE MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 98 (2 pakendit, milles on 49 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 280 (20 pakendit, milles on 14) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/019
EU/1/08/491/020

98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 x 1 tabletiga)
280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PA/ALU/PVC BLISTREID SISALDAVATE MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 98 (2 pakendit, milles on 49) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 280 (20 pakendit, milles on 14) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 90 (3 pakendit, milles on 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/008	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 tabletiga)
EU/1/08/491/009	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)
EU/1/08/491/007	90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 30 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUNNI**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/021	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/022	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/023	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/024	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/025	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/026	56 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Noden Pharma DAC

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev

Teisipäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

280 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
98 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/040
EU/1/08/491/039

280 (20 x 14) õhukese polümeerikattega tabletti
98 (2 x 49 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

280 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
90 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
98 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/029	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)
EU/1/08/491/027	90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 30 tabletiga)
EU/1/08/491/028	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PVC/PCTFE BLISTREID SISALDAVATE MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 98 (2 pakendit, milles on 49 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 280 (20 pakendit, milles on 14) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/039	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 tabletiga; perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/08/491/040	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PA/ALU/PVC BLISTREID SISALDAVATE MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklist.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 98 (2 pakendit, milles on 49) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 280 (20 pakendit, milles on 14) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 90 (3 pakendit, milles on 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/028	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 tabletiga)
EU/1/08/491/029	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)
EU/1/08/491/027	90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 30 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/041	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/042	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/043	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/044	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/045	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/046	56 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Noden Pharma DAC

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev

Teisipäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

280 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
98 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/060
EU/1/08/491/059

280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)
98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 x 1 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

280 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
90 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
98 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/049	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)
EU/1/08/491/047	90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 30 tabletiga)
EU/1/08/491/048	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PVC/PCTFE BLISTREID SISALDAVATE MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese plümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 98 (2 pakendit, milles on 49 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 280 (20 pakendit, milles on 14) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/059
EU/1/08/491/060

98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 x 1 tabletiga)
280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PA/ALU/PVC BLISTREID SISALDAVATE MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 98 (2 pakendit, milles on 49) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 280 (20 pakendit, milles on 14) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 90 (3 pakendit, milles on 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/048	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 tabletiga)
EU/1/08/491/049	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)
EU/1/08/491/047	90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 30 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/070	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/071	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/072	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/073	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/074	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/075	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/076	56 x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/077	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/078	98 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUNNI**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/061	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/062	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/063	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/064	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/065	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/491/066	56 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Noden Pharma DAC

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

280 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
98 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/080
EU/1/08/491/079

280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)
98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 x 1 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

280 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
90 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.
98 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/069	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)
EU/1/08/491/067	90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 30 tabletiga)
EU/1/08/491/068	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PVC/PCTFE BLISTREID SISALDAVATE MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 98 (2 pakendit, milles on 49 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 280 (20 pakendit, milles on 14) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/079
EU/1/08/491/080

98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 x 1 tabletiga)
280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PA/ALU/PVC BLISTREID SISALDAVATE MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklist.
Lisainformatsiooni vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 98 (2 pakendit, milles on 49) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 280 (20 pakendit, milles on 14) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 90 (3 pakendit, milles on 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/491/068	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 49 tabletiga)
EU/1/08/491/069	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20 pakendit 14 tabletiga)
EU/1/08/491/067	90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 30 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Aliskireen/hüdroklorotiasiid (*Aliskirenum/Hydrochlorothiazidum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rasilez HCT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rasilez HCT võtmist
3. Kuidas Rasilez HCT'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rasilez HCT'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rasilez HCT ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Rasilez HCT

See ravim sisaldab kahte toimeainet, mida nimetatakse aliskireeniks ja hüdroklorotiasiidiks. Mõlemad toimeained aitavad langetada kõrge vererõhku (hüpertensioon).

Aliskireen on reniini inhibiitor. See vähendab angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda, mille tulemusena alaneb vererõhk.

Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mis samuti langetab vererõhku.

See aitab täiskasvanud patsientidel kõrget vererõhku langetada. Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neeru puudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

Milleks Rasilez HCT'd kasutatakse

Seda ravimit kasutatakse kõrgvererõhu raviks täiskasvanutel. Seda kasutatakse patsientidel, kellel aliskireen või hüdroklorotiasiid üksi ei anna piisavalt head vererõhu kontrolli. Seda võib kasutada ka patsientidel, kellel vererõhk on kontrolli all võttes aliskireeni ja hüdroklorotiasidi eraldi tablettidena, et asendada kahe toimeaine samu annuseid.

2. Mida on vaja teada enne Rasilez HCT võtmist

Ärge võtke Rasilez HCT'd

- kui olete aliskireeni või hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere või kuseteede infektsioonide raviks) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
 - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal.
 - pärilik angioödeem.
 - teadmata põhjusega angioödeem.
- kui te olete rase üle 3 kuu. Samuti on parem vältida selle ravimi võtmist enne rasedust - vt lõik „Rasedus“.
- kui teil on tõsised maksa- või neerutalitluse häired.
- kui te ei ole võimeline urineerima (anuuria).
- kui kaaliumisisaldus teie veres on ravile vaatamata liiga madal.
- kui naatriumi sisaldus teie veres on liiga madal.
- kui kaltsiumisisaldus teie veres on liiga kõrge.
- kui teil on podagra (kusihaapekristallid liigestes).
- kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit), itrakonasooli (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks) või kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
- kui teil on suhkurtõbi või neerufunktsiooni häire ning te saate raviks vererõhu ravimit, mis kuulub ühte kahest alljärgnevast ravimrühmast:
 - angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori, näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil või
 - angiotensiin II retseptori antagonist, näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan.
- kui patsient on alla 2-aastane.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Rasilez HCT'd võtke ning rääkige oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rasilez HCT võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on olnud nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus. Hüdroklorotiasiidravi, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud naha- ja huulevähi tüüpide riski (mitte-melanoomne nahavähk). Kaitske Rasilez HCT'i võtmise ajal nahka päikese ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas see on teile sobiv ravim, ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teile on tehtud neerusiirdamine.
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui teil on probleeme südamega.
- kui teil on varem juba esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage selle ravimi võtmine ja pöörduge oma arsti poole.
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli- või triglütseriidide sisaldus.
- kui te põete haigust, mida nimetatakse erütematoosseks luupuseks (nimetatakse ka „luupus“ või „SLE“).
- kui teil esineb allergia või astma.
- kui te võtate vererõhu ravimit, mis kuulub ühte kahest alljärgnevast ravimrühmast:
- angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil või
- angiotensiin II retseptori antagonist, näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan.
- kui te olete piiratud soolatarbimisega dieedil.

- kui teil esinevad nähud ja sümptomid, nagu ebatavaline janu, suukuivus, üldine nõrkus, uimasus, lihasvalu või –krambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südametegevus, mis võivad viidata hüdroklorotiasiidi liigsele toimele.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla vedeliku silma soonkesta kogunemise (soonkesta efusioon) või silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädala jooksul pärast Rasilez HCT võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Kui teil on varem esinenud allergiat penitsilliini või sulfoonamiidi suhtes, võib teil olla selle tekkimiseks suurem risk.
- kui teil on neeruarteri stenoos (veresoonte ahenemine ühes või mõlemas neerus).
- kui teil on raske kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaigus, mille korral süda ei jõua kehasse piisavalt verd pumbata).

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerufunktsiooni, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka lõik „Ärge võtke Rasilez HCT’ d”.

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Rasilez HCT kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik „Rasedus“).

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada imikutel alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni. Seda ei tohiks kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat ning ei soovitata kasutada lastel ja 6 kuni 18-aastastel noorukitel. Põhjuseks on, et selle ravimi ohutus ja kasulikkus sellel rühmal ei ole teada.

Eakad

Aliskireeni tavaline soovitatav algannus 65-aastastele või vanematele eakatele patsientidele on 150 mg. Enamikel üle 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole aliskireeni 300 mg annusega saadud paremat toimet vererõhu vähendamisel kui 150 mg annusega.

Muud ravimid ja Rasilez HCT

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on arsti teavitada sellest, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral).
- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin.
- ravimid, mille toimele võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviiavad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, karbenoksoloon, amfoteritsiin või penitsilliin G.
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „*torsades de pointes*’i“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid.
- ravimid, mille toimele võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid (karbamasepiin).
- valuvaigistid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA’d), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid.
- vererõhku langetavad ravimid, sh metüüldopa, angiotensiin II retseptori antagonist või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (vt lõigud „Ärge võtke Rasilez HCT’ d“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin või adrenaliin.
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks).
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid).
- ravimid, mille toimele võib tõusta veresuhkru tase, näiteks beetablokaatorid ja diasoksiid.

- podagra ravimid, näiteks allopurinool.
- antikolinergilised ained (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral).
- amantadiin (Parkinsoni tõve korral kasutatav ravim, mida kasutatakse ka viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks).
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrge kolesterooli sisalduse raviks).
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfaamid.
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal).
- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal).
- sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildidiagnostika uuringuteks).
- artriidiravimid.

Kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest, võib olla vaja muuta annust ja/või rakendada muid ettevaatusabinõusid:

- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumide ehk „vett väljaviiivate“ ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks.
- mõned ravimid, mida kasutatakse infektsioonide raviks, nagu ketokonasool.
- verapamiil, ravim, mida kasutatakse vererõhu alandamiseks, südamerütm korrigeerimiseks või rinnaangiini raviks.

Rasilez HCT koos toidu ja joogiga

Seda ravimit võtke koos kerge einega või ilma, üks kord ööpäevas ning soovitatavalt iga päev samal ajal. Peate vältima selle ravimi võtmist koos puuviljamahla ja/või taimeekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimeteed), sest see võib selle ravimi efektiivsust vähendada.

Rasedus

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase (vt lõik „Ärge võtke Rasilez HCT’ d“). Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, lõpetage otsekohe selle võtmine ja rääkige oma arstiga. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Tavaliselt soovib arst teil lõpetada selle ravimi kasutamise enne rasestumist ja soovib teil kasutada selle ravimi asemel mõnda muud ravimit. Seda ei soovitata kasutada raseduse alguses ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

Imetamine

Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole see ravim soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada pearinglust. Ärge juhtige sõidukit või kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esinevad sellised sümptomid.

Rasilez HCT sisaldab laktoosi ja nisutärklist (sisaldab gluteeni)

Ravim sisaldab laktoosi (piimasuhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab nisutärklist. Selles ravimis sisalduvas nisutärklises on gluteeni väga väikeses koguses (alla 100 ppm) ja on väga vähe tõenäoline, et see tekitab probleeme tsöliaakiahaigetel. Üks annus sisaldab mitte rohkem kui 100 mikrogrammi gluteeni. Kui teil on nisuallergia (erineb tsöliaakiast), ärge seda ravimit kasutage. Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

3. Kuidas Rasilez HCT'd võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasilez HCT võib olla teile määratud seetõttu, et eelnev ravi Rasilez HCT ühte toimeainet sisaldava ravimiga ei langetanud piisavalt teie vererõhku. Sellisel juhul ütleb arst teile, kuidas sellelt ravilt Rasilez HCT'le üle minna.

Rasilez HCT tavaline annus on üks tablett ööpäevas. Vererõhku langetav toime ilmneb ühe nädala jooksul alates ravi alustamisest.

Eakad

Aliskireeni tavaline soovitatav algannus eakatel patsientidel on 150 mg. Enamikul 65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole aliskireeni 300 mg annusega saadud paremat toimet vererõhu vähendamisel kui 150 mg annusega.

Manustamisviis

Neelake terve tablett koos väheses veega. Te peate seda ravimit võtma üks kord ööpäevas alati koos toiduga või alati ilma, soovitatavalt iga päev samal ajal. Peate sisse seadma sobiva rutiini, et ravimi võtmine toimuks iga päev ühtemoodi ning ka ajaline seos söömisega oleks sama. Peate vältima selle ravimi võtmist koos puuviljamahla ja/või taimeekstrakte sisaldavate jookidega (kaasa arvatud taimetee). Ravi jooksul võib arst muuta teie annust vastavalt vererõhu muutustele.

Kui te võtate Rasilez HCT'd rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju selle ravimi tablette, rääkige kohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Rasilez HCT'd võtta

Kui te unustate selle ravimi annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui teile tuleb alles järgmine päev unustatud annus meelde, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust (korraga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui lõpetate Rasilez HCT võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, isegi kui te ennast hästi tunnete (kui just teie arst teisiti ei juhenda). Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised:

Mõnedel patsientidel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid. **Kui tekib mõni järgnevatest, rääkige kohe oma arstiga:**

- Raske allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon), allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus) ja angioödeem (mille sümptomiteks võivad olla hingamis- või neelamisraskus, lööve, sügelus, nõgestõbi, näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (*harv: võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st*).

- Iiveldus, söögiisu kadumine, uriini värvumine tumedaks või naha ja silmade muutumine kollakaks (viitavad maksahäiretele) (*sagedus teadmata: sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel*).

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

Ei saa välistada kummagi komponendiga seotud kõrvaltoimete teket. Rasilez HCT kasutamisel võivad esineda allpool loetletud kõrvaltoimed, millest on eelnevalt teatatud Rasilez HCT kahest toimeainest (aliskireen ja hüdroklorotiasiid) ühe puhul.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Madal kaaliumisisaldus veres
- Vere lipiidide sisalduse tõus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Kõhulahtisus
- Liigesevalu (artralgia)
- Kõrge kaaliumisisaldus veres
- Peapööritus
- Kõrge kusi happesisaldus veres
- Madal magneesiumisisaldus veres
- Madal naatriumisisaldus veres
- Pearinglus, minestus püstitõusmisel
- Vähenenud söögiisu
- Iiveldus ja oksendamine
- Sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- Võimetus saavutada või säilitada erektsiooni

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- Madal vererõhk
- Nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angiödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid)
- Neeruhäired sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus)
- Turses käed, pahkluu või jalad (perifeerne ödeem)
- Tõsised nahareaktsioonid (toksiiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik)
- Südamepekslemine
- Köha
- Sügelus
- Sügelev lööve (nõgestõbi)
- Maksaensüümide aktiivsuse tõus

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- Kreatiniini sisalduse tõus veres
- Nahapunetus (erüteem)
- Vereliistakute väike arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- Kõrge kaltsiumitase veres
- Kõrge veresuhkrutase
- Diabeedi korral esineva ainevahetuse seisundi halvenemine
- Kurb meeleolu (depressioon)
- Unehäired
- Peavalu
- Surin või tuimus
- Nägemishäired
- Ebakorrapärane südame tegevus
- Ebamugavustunne kõhus

- Kõhukinnisus
- Maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus
- Naha suurenenud valgustundlikkus
- Suhkrusisaldus uriinis

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- Kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia)
- Lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, peeringlus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- Segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkalosis)
- Raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, sealhulgas pneumoniit ja kopsuturse)
- Tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- Näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- Veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- Raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüüs)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk)
- Nõrkus
- Verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)
- Nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (vedeliku silma soonkesta kogunemise (soonkesta efusioon) või ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- Raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erüteem)
- Lihasspasmid
- Tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud), nõrkus (asteenia)
- Palavik
- Peeringlus pöörlemistundega
- Õhupuudus

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile. Te peate võib-olla Rasilez HCT võtmise lõpetama.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rasilez HCT'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rasilez HCT sisaldab

- Toimeained on akiskireen ja hüdroklorotiasiid.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Iga tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi. Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon (A-tüüp), laktoosmonohüdraat ja nisutärklis (vt „Rasilez HCT sisaldab laktoosi ja nisutärklis“ lõigus 2), povidoon K-30, magneesiumstearaat, koloidne veevaba ränidioksiid, talk, hüpromelloosi aseaine tüüp 2910 (3 mPa·s), makrogool 4000, titaandioksiid (E 171).

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Iga tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi. Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon (A-tüüp), laktoosmonohüdraat (vt lõik 2), nisutärklis (vt lõik 2), povidoon K-30, magneesiumstearaat, koloidne veevaba ränidioksiid, talk, hüpromelloosi aseaine tüüp 2910 (3 mPa·s), makrogool 4000, titaandioksiid (E 171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi. Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon (A-tüüp), laktoosmonohüdraat (vt lõik 2), nisutärklis (vt lõik 2), povidoon K-30, magneesiumstearaat, koloidne veevaba ränidioksiid, talk, hüpromelloosi aseaine tüüp 2910 (3 mPa·s), makrogool 400, titaandioksiid (E 171), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi. Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon (A-tüüp), laktoosmonohüdraat (vt lõik 2), nisutärklis (vt lõik 2), povidoon K-30, magneesiumstearaat, koloidne veevaba ränidioksiid, talk, hüpromelloosi aseaine tüüp 2910 (3 mPa·s), makrogool 4000, titaandioksiid (E 171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Rasilez HCT välja näeb ja pakendi sisu

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „LCT” ja teisel „NVR”.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatukollased, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „CLL” ja teisel „NVR”.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on violetsed valged, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „CVP” ja teisel „NVR”.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helekollased, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „CVV” ja teisel „NVR”.

PA/Alu/PVC-Alu blistrid

Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50 või 56 tabletiga.

Mitmikpakendid 90 (3 pakendit 30 tabletiga), 98 (2 pakendit 49 tabletiga) või 280 tabletiga (20 pakendit 14 tabletiga).

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE)-Alu blistrid

Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 või 98 tabletiga.

Üksikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 56 x 1 tabletiga.

Mitmikpakendid 280 tabletiga (20 pakendit 14 tabletiga).

Mitmikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 98 tabletiga (2 pakendit 49 x 1 tabletiga).

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud