

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete
Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 25 mg laktoze (u obliku hidrata) i 24,5 mg pšeničnog škroba.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 50 mg laktoze (u obliku hidrata) i 49 mg pšeničnog škroba.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 25 mg laktoze (u obliku hidrata) i 24,5 mg pšeničnog škroba.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 50 mg laktoze (u obliku hidrata) i 49 mg pšeničnog škroba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Bijela, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „LCI“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete

Blijedo žuta, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „CLL“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Ljubičasto-bijela, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „CVI“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

Svijetložuta, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „CVV“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Rasilez HCT je indiciran u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran primjenom samo aliskirena ili samo hidroklorotiazida.

Rasilez HCT je indiciran kao zamjenska terapija u bolesnika odgovarajuće kontroliranih istodobnom primjenom aliskirena i hidroklorotiazida u istim dozama koje sadrži fiksna kombinacija.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Rasilez HCT-a je jedna tableta na dan.

Antihipertenzivni učinak se uglavnom očituje unutar 1 tjedna, a maksimalni učinak se općenito vidi unutar 4 tjedna.

Doziranje u bolesnika neodgovarajuće kontroliranih monoterapijom aliskirenom ili hidroklorotiazidom

Prije prelaska na fiksnu kombinaciju može se preporučiti individualno titriranje doze svake komponente. Kada je klinički primjereno, može se razmotriti direktni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg se može primijeniti u bolesnika u kojih krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran primjenom samo 150 mg aliskirena ili samo 12,5 mg hidroklorotiazida.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg se može primijeniti u bolesnika u kojih krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran primjenom samo 150 mg aliskirena ili samo 25 mg hidroklorotiazida ili s Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg se može primijeniti u bolesnika u kojih krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran primjenom samo 300 mg aliskirena ili samo 12,5 mg hidroklorotiazida ili s Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg /25 mg se može primijeniti u bolesnika u kojih krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran primjenom samo 300 mg aliskirena ili samo 25 mg hidroklorotiazida ili s Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg ili Rasilez HCT 150 mg/25 mg.

Ako nakon 2-4 tjedna terapije krvni tlak i dalje nije kontroliran, doza se može titrirati do najviše 300 mg/25 mg Rasilez HCT-a dnevno. Doziranje treba prilagoditi svakom pojedinom bolesniku u skladu s bolesnikovim kliničkim odgovorom.

Doziranje pri zamjenskoj terapiji

Bolesnici koji primaju aliskiren i hidroklorotiazid kao odvojene tablete mogu se radi jednostavnosti prebaciti na tabletu Rasilez HCT koja je fiksna kombinacija i sadrži te iste lijekove u istim dozama.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Zbog hidroklorotiazidne komponente, Rasilez HCT je kontraindiciran za primjenu u bolesnika s anurijom i u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba početne doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Rasilez HCT je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, a oprez je potreban i prilikom njegove primjene u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ili progresivnom jetrenom bolešću. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba početne doze (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Starije osobe (više od 65 godina)

Preporučena početna doza aliskirena u ovoj skupini bolesnika je 150 mg. S povećanjem doze na 300 mg u većine starijih bolesnika nije opaženo klinički značajno dodatno sniženje krvnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Rasilez HCT-a u djece mlađe od 18 godina nije još ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Rasilez HCT kontraindiciran je u djece mlađe od 2 godine. Rasilez HCT se ne bi smio koristiti u djece u dobi od 2 godine do 6 godina zbog sigurnosnih rizika povezanih s potencijalnom prekomjernom izloženošću aliskirenu (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 5.2 i 5.3). Sigurnost i djelotvornost lijeka Rasilez HCT u djece u dobi od 6 godina do 17 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. Ne preporučuje se uporaba lijeka Rasilez HCT u ovoj populaciji.

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Tablete trebaju biti progutane cijele uz malo vode. Rasilez HCT treba uzimati jednom na dan, uvijek s hranom ili uvijek bez hrane, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Bolesnici trebaju uspostaviti pogodan dnevni raspored uzimanja lijeka i održavati postojanu vremensku povezanost s unosom hrane. Treba izbjegavati istodobno uzimanje voćnog soka i/ili napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ili druge lijekove derivate sulfonamida.
- Anamneza angioedema s aliskirenom.
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).
- Anurija.
- Teško oštećenje bubrežne funkcije ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Hiponatrijemija, hiperkalcijemija, simptomatska hiperuricemija i refrakтерна hipokalijemija.
- Teško oštećenje jetrene funkcije.
- Kontraindicirana je istodobna primjena aliskirena s ciklosporinom i itakonazolom, dva visoko potentna inhibitora P-glikoproteina (P-gp), i drugim potentnim P-gp inhibitorima (npr. kinidin) (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena Rasilez HCT-a s inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEI) ili blokatorima receptora angiotenzina II (engl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB) kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrežne funkcije ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Djeca mlađa od 2 godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. basal cell carcinoma, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. squamous cell carcinoma, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Općenito

U slučaju teškog i ustrajnog proljeva, potrebno je prekinuti terapiju Rasilez HCT-om (vidjeti dio 4.8).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Hipotenzija, sinkopa, moždani udar, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) zabilježeni su u osjetljivih pojedinaca, osobito ako su se kombinirali lijekovi koji utječu na taj sustav (vidjeti dio 5.1). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranjem aliskirena s ACEI-om ili ARB-om. Ako se terapija dvostrukom blokadom RAAS-a smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz učestalo pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

Zatajenje srca

Aliskiren treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s ozbiljnim kongestivnim zatajenjem srca (New York Heart Association (NYHA) funkcionalni stupanj III-IV) (vidjeti dio 5.1). Rasilez HCT treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa zatajenjem srca zbog ograničenih podataka o kliničkoj djelotvornosti i podataka o sigurnosti.

Aliskiren treba oprezno primjenjivati u bolesnika sa zatajenjem srca koji se liječe furosemidom ili torasemidom (vidjeti dio 4.5).

Rizik od simptomatske hipotenzije

Simptomatska hipotenzija se može pojaviti nakon početka liječenja Rasilez HCT-om u sljedećim slučajevima:

- U bolesnika sa izrazito smanjenim volumenom tekućine ili bolesnika sa sniženom razinom natrija (npr. u onih koji primaju visoke doze diuretika) ili
- istodobna primjena aliskirena s drugim lijekovima koji djeluju na RAAS.

Volumen tekućine ili razina natrija se treba ispraviti prije primjene Rasilez HCT, ili liječenje treba započeti uz pomni nadzor liječnika.

Neravnoteža elektrolita

Liječenje Rasilez HCT-om smije se započeti tek nakon što se korigira hipokalijemija i svaka prateća hipomagnezijemija. Tiazidni diuretici mogu izazvati novi nastup hipokalijemije ili pogoršati već postojeću hipokalijemiju. Tiazidne diuretike mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika sa stanjima koja uključuju pojačani gubitak kalija, na primjer nefropatije s gubljenjem soli i prerrenalno (kardiogeno) oštećenje funkcije bubrega. Ako se hipokalijemija razvije tijekom terapije hidroklorotiazidom, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Rasilez HCT-a sve dok se postigne stabilna korekcija ravnoteže kalija. Premda se hipokalijemija može razviti kada se uzimaju tiazidni diuretici, istodobna terapija aliskirenom može smanjiti hipokalijemiju izazvanu diuretikom. Rizik od hipokalijemije je veći u bolesnika s cirozom jetre, bolesnika koji imaju brzu diurezu, bolesnika s neodgovarajućim peroralnim unosom elektrolita te u bolesnika koji primaju istodobnu terapiju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Suprotno tome, nakon stavljanja aliskirena u promet opažena su povišenja kalija u serumu, što može biti pogoršano istodobnom primjenom drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili nesteroidnih prouupalnih lijekova (NSAIL-a). U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužnom, savjetuje se periodičko određivanje funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu. (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Tiazidni diuretici mogu izazvati novi nastup hiponatrijemije i hipokloremijske alkaloze ili pogoršati već postojeću hiponatrijemiju. Opažena je hiponatrijemija praćena neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentiranost, apatija). Liječenje hidroklorotiazidom smije započeti tek nakon korigiranja već postojeće hiponatrijemije. U slučaju razvoja teške ili ubrzane hiponatrijemije tijekom terapije Rasilez HCT-om, liječenje je potrebno prekinuti do normalizacije natrijemije.

Nema dokaza da bi Rasilez HCT smanjio ili spriječio hiponatrijemiju izazvanu diuretikom. Nedostatak klorida je općenito blag i obično ne zahtjeva liječenje.

Sve bolesnike koji primaju tiazidne diuretike potrebno je periodički pratiti radi neravnoteže elektrolita, osobito kalija, natrija i magnezija.

Tiazidi smanjuju izlučivanje kalcija mokraćom te mogu uzrokovati povremena i blaga povišenja kalcija u serumu, u odsutnosti poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Rasilez HCT je kontraindiciran u bolesnika s hiperkalcijemijom te se može primjenjivati tek nakon korigiranja već postojeće hiperkalcemije. Ako se tijekom liječenja Rasilez HCT-om razvije hiperkalcijemija primjena lijeka se mora prekinuti. Tijekom liječenja tiazidima potrebno je periodički pratiti razine kalcija u serumu. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz prikrivenog hiperparatiroidizma. Primjena tiazida mora se prekinuti prije izvođenja testova paratiroidne funkcije.

Oštećenje bubrežne funkcije i transplantacija bubrega

Tiazidni diuretici mogu izazvati azotemiju u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega. Kada se Rasilez HCT primjenjuje u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, preporučuje se periodički pratiti elektrolite u serumu uključujući razine kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Rasilez HCT je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili anurijom (vidjeti dio 4.2 i 4.3).

Ne postoji iskustvo vezano uz primjenu Rasilez HCT-a u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg. Rasilez HCT treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su se nedavno podvrgli transplantaciji bubrega zbog ograničenih podataka o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti.

Nužan je oprez kada se aliskiren daje u stanjima s predispozicijom za disfunkciju bubrega kao što su hipovolemija (npr. zbog gubitka krvi, teškog ili produljenog proljeva, produljenog povraćanja, itd), bolest srca, bolest jetre, šećerna bolest ili bolest bubrega. Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika koji su primali aliskiren prijavljeno je akutno zatajenje bubrega, reverzibilno nakon prekida liječenja. U slučaju pojave bilo kojih znakova zatajenja bubrega primjenu aliskirena treba odmah prekinuti.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema podataka o primjeni Rasilez HCT-a u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Rasilez HCT je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, dok se u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ili progresivnom bolešću jetre mora primjenjivati s oprezom. Nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Nužan je poseban oprez u bolesnika sa aortalnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Stenoza bubrežne arterije i renovaskularna hipertenzija

Nisu dostupni kontrolirani klinički podaci o primjeni Rasilez HCT-a u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije, ili stenozom bubrežne arterije u slučaju postojanja samo jednog bubrega. Međutim, postoji povećan rizik od insuficijencije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, kada se bolesnici sa stenozom bubrežne arterije liječe aliskirenom. Stoga je nužan oprez u tih bolesnika. U slučaju zatajenja bubrega liječenje se mora prekinuti.

Anafilaktičke reakcije i angioedem

Nakon stavljanja lijeka u promet opažene su anafilaktičke reakcije tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dio 4.8). Angioedem ili simptomi koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) prijavljeni su u bolesnika liječenih aliskirenom.

Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem, čija je pojava u nekim slučajevima nastupila nakon primjene drugih lijekova koji mogu uzrokovati angioedem, uključujući blokatore RAAS-a (inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima ili blokatori receptora angiotenzina) (vidjeti dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni angioedem ili angioedemu slične reakcije kada se aliskiren primjenjivao istodobno sa ACEI-ima i/ili ARB-ima (vidjeti dio 4.8).

U opservacijskom ispitivanju nakon davanja odobrenja, istodobna primjena aliskirena s ACEI-ima ili ARB-ima bila je povezana s povećanim rizikom od angioedema. Nije utvrđen mehanizam ovog učinka. Općenito, ne preporučuje se dvostruka blokada RAAS-a kombiniranjem aliskirena s ACEI-om ili ARB-om (vidjeti dio "Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)" iznad u tekstu i također dijelove 4.5 i 4.8).

Potreban je poseban oprez u bolesnika sa sklonošću preosjetljivosti.

Bolesnici s angioedemom u anamnezi mogli bi imati povećani rizik pojave angioedema tijekom liječenja aliskirenom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Stoga je nužan oprez pri propisivanju aliskirena bolesnicima s angioedemom u anamnezi i te bolesnike je potrebno vrlo pažljivo pratiti tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8), a osobito na početku liječenja.

Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili angioedem, primjenu Rasilez HCT-a treba odmah prekinuti i omogućiti odgovarajuću terapiju i praćenje dok ne dođe do potpunog i trajnog nestanka znakova i simptoma. Bolesnike je potrebno upozoriti da prijave liječniku sve znakove koji upućuju na alergijske reakcije, osobito teškoće pri disanju ili gutanju, oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica ili jezika. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, mora se primijeniti adrenalin. Osim toga, potrebno je omogućiti mjere neophodne za održavanje prohodnosti dišnih puteva bolesnika.

Sistemska eritematozni lupus

Prijavljeno je da tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, pogoršavaju ili aktiviraju sistemska eritematozni lupus. U slučaju pojave bilo kojih znakova ili kliničke sumnje na sistemska eritematozni lupus, lijek Rasilez HCT treba odmah prekinuti i primijeniti odgovarajuću terapiju i nadzor do potpunog i trajnog povlačenja znakova i simptoma.

Metabolički i endokrini učinci

Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu izmijeniti toleranciju glukoze i povišiti razine kolesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. U bolesnika sa šećernom bolešću može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili peroralnih hipoglikemijskih lijekova.

Zbog hidroklorotiazidne komponente, Rasilez HCT je kontraindiciran u simptomatskoj hiperuricemiji (vidjeti dio 4.3). Hidroklorotiazid može povišiti razinu mokraćne kiseline u serumu zbog smanjenog klirensa mokraćne kiseline te može uzrokovati ili pogoršati hiperuricemiju, kao i izazvati pojavu gihta u podložnih bolesnika.

Tiazidi smanjuju izlučivanje kalcija mokraćom i mogu uzrokovati povremeno i blago povišenje kalcija u serumu u odsutnosti poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Rasilez HCT je kontraindiciran u bolesnika s hiperkalcijemijom, a u slučaju već postojeće hiperkalcijemije smije primjenjivati tek nakon njenog korigiranja. Ako se tijekom liječenja Rasilez HCT-om razvije hiperkalcijemija, primjenu lijeka treba prekinuti. Tijekom liječenja tiazidima potrebno je periodički pratiti razine kalcija u serumu. Izrazita hiperkalcijemija može biti dokaz prikrivenog hiperparatiroidizma. Primjenu tiazida treba prekinuti prije izvođenja testova paratiroidne funkcije.

Fotosenzitivnost

Slučajevi fotosenzitivnih reakcija su prijavljeni s tiazidnim diureticima (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja Rasilez HCT-om javi fotosenzitivna reakcija, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Koroidni izljev, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Sulfonamid ili lijekovi derivati sulfonamida mogu izazvati idiosinkrazijsku reakciju koja rezultira koroidnim izljevom s oštećenjem vidnog polja, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjenja oštine vida ili bol oka i tipično se javlja unutar nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnoga gubitka vida. Primarno liječenje je što je moguće brži prekid primjene lijeka. Ako očni tlak ostane nekontroliran, možda će biti potrebno razmotriti hitna medikamentozna ili kirurška liječenja. Faktori rizika za razvoj akutnoga glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati i alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Općenito

Pretjerano sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

U bolesnika se mogu javiti reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid, ali veća je vjerojatnost njihove pojave u bolesnika s alergijom i astmom.

Pomoćne tvari

Rasilez HCT sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Rasilez HCT sadrži pšenični škrob. Pšenični škrob u ovom lijeku sadrži samo vrlo nisku razinu glutena (manje od 100 ppm) i malo je vjerojatno da će uzrokovati probleme ako imate celijakiju. Jedna dozna jedinica ne sadrži više od 100 mikrograma glutena. Ako imate alergiju na pšenicu (što je stanje koje je različito od celijakije), ne smijete uzimati ovaj lijek. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Pedijatrijska populacija

Aliskiren je supstrat P-glikoproteina (P-gp) pa u djece s nezrelim sustavom prijenosa lijekova P-gp-om postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu. Dob u kojoj je sustav prijenosa zreo ne može se utvrditi (vidjeti dijelove 5.2 i 5.3). Stoga je Rasilez HCT kontraindiciran u djece mlađe od 2 godine i ne bi se smio koristiti u djece u dobi od 2 do 6 godina (vidjeti dio 4.2 i 4.3). Sigurnost i djelotvornost aliskirena u djece u dobi od 6 do 17 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Informacije o interakcijama Rasilez HCT-a

Lijekovi koji utječu na razine kalija u serumu

Učinak hidroklorotiazida na smanjenje kalija je oslabljen učinkom aliskirena na štednju kalija. Međutim, može se očekivati da ovaj učinak hidroklorotiazida na kalij u serumu bude pojačan drugim lijekovima povezanim s gubitkom kalija i hipokalijemijom (npr. drugi diuretici koji pojačavaju izlučivanje kalija mokraćom, kortikosteroidi, laksativi, adrenokortikotropni hormon (ACTH), amfotericin, karbenoksolon, penicilin G, derivati salicilatne kiseline). Suprotno tome, istodobna primjena drugih lijekova koji djeluju na RAAS, NSAIL-ova ili lijekova koji povisuju razinu kalija u serumu (npr. diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, nadomjesne soli koje sadrže kalij, heparin) mogu dovesti do povišenja kalija u serumu. Ako se istodobna primjena s lijekom koji utječe na razinu kalija u serumu smatra nužnom, savjetuje se oprez. (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu

Preporučuje se periodičko praćenje kalija u serumu kada se Rasilez HCT primjenjuje s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore), acetilsalicilatna kiselina i neselektivni NSAIL-i

NSAIL-i mogu smanjiti antihipertenzivni učinak aliskirena. NSAIL-i također mogu oslabiti diuretičku i antihipertenzivnu aktivnost hidroklorotiazida.

U nekih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega (dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici) aliskiren i hidroklorotiazid dani istodobno s NSAIL-ovima mogu rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga primjena Rasilez HCT-a s NSAIL-ovima zahtijeva oprez, posebno u starijih bolesnika.

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Antihipertenzivni učinak Rasilez HCT-a može se povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova. Stoga je potreban oprez prilikom istodobne uporabe s bilo kojim drugim antihipertenzivnim lijekovima.

Dodatne informacije o interakcijama aliskirena

Kontraindicirano (vidjeti dio 4.3)

Potentni inhibitori P-gp-a

Ispitivanje interakcija lijekova uz primjenu jednokratne doze lijeka u zdravih ispitanika pokazalo je da ciklosporin (200 i 600 mg) povećava C_{max} aliskirena u dozi od 75 mg otprilike 2,5 puta, a AUC otprilike 5 puta. Povećanje bi moglo biti više pri višim dozama aliskirena. U zdravih ispitanika itrakonazol (100 mg) povećava AUC aliskirena (150 mg) za 6,5 puta, a C_{max} za 5,8 puta. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena aliskirena i potentnih inhibitora P-gp (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se (vidjeti dio 4.2)

Voćni sok i napitci koji sadrže biljne ekstrakte

Uzimanje voćnog soka s aliskirenom rezultiralo je smanjenjem AUC-a i C_{max} -a aliskirena. Istodobna primjena soka od grejpa s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 61%, dok je istodobna primjena s aliskirenom 300 mg rezultirala smanjenjem AUC-a aliskirena za 38%. Istodobna primjena soka od naranče ili jabuke s aliskirenom 150 mg rezultirala je smanjenjem AUC-a aliskirena za 62% odnosno smanjenjem AUC-a aliskirena za 63%. To je smanjenje vjerojatno zbog inhibicijskog djelovanja sastojaka voćnog soka na unos aliskirena posredovan polipeptidnim prijenosnikom organskih aniona u gastrointestinalnom traktu. Stoga se zbog rizika od terapijskog neuspjeha voćni sok ne bi smio uzimati zajedno s Rasilez HCT-om. Učinak napitaka koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve) na apsorpciju aliskirena nije bio ispitan. Međutim, spojevi koji mogu inhibirati unos aliskirena posredovan polipeptidnim prijenosnikom organskih aniona vrlo su rasprostranjeni u voću, povrću, i mnogim drugim biljnim proizvodima. Stoga se napitci koji sadrže biljne ekstrakte, uključujući biljne čajeve, ne smiju uzimati zajedno s Rasilez HCT-om.

Dvostruka blokada RAAS-a aliskirenom, ARB-ima ili ACEI-ima

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACEI-a, ARB-a ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, moždani udar, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Istodobna primjena zahtijeva oprez

P-gp interakcije

U pretkliničkim ispitivanjima je otkriveno da MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) predstavlja glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju aliskirena i izlučivanje aliskirena putem žuči (vidjeti dio 5.2).

Rifampicin, induktor P-gp-a, u kliničkom je ispitivanju smanjio bioraspoloživost aliskirena za približno 50%. Ostali induktori P-gp-a (gospina trava) mogu smanjiti bioraspoloživost aliskirena. Iako to nije ispitano kod aliskirena, poznato je da P-gp također kontrolira unos različitih supstrata u tkiva i da P-gp inhibitori mogu povećati omjer koncentracije u tkivima i koncentracije u plazmi. Zbog toga P-gp inhibitori mogu povećati razine u tkivima više nego razine u plazmi. Mogućnost interakcija među lijekovima na mjestu P-gp-a će vjerojatno ovisiti o stupnju inhibicije ovog prijenosnika.

Umjereni P-gp inhibitori

Istodobna primjena ketokonazola (200 mg) ili verapamila (240 mg) s aliskirenom (300 mg) rezultirala je 76%-im odnosno 97%-im povećanjem AUC-a aliskirena. Očekuje se da bi promjena u razinama aliskirena u plazmi u prisutnosti ketokonazola ili verapamila bila unutar raspona koji bi se postigao kada bi se doza aliskirena udvostručila. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima je otkriveno da se doze aliskirena do 600 mg ili dvostruko više od najviše preporučene terapijske doze, dobro podnose. Pretklinička ispitivanja pokazuju da istodobna primjena aliskirena i ketokonazola pojačava gastrointestinalnu apsorpciju aliskirena i smanjuje njegovo izlučivanje putem žuči. Stoga je nužan oprez kada se aliskiren primjenjuje s ketokonazolom, verapamilom ili drugim umjerenim P-gp inhibitorima (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron).

Lijekovi koji utječu na razine kalija u serumu

Istodobna primjena drugih lijekova koji utječu na RAAS, NSAIL-ova ili lijekova koji povisuju razine kalija u serumu (npr. diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, nadomjesne soli koje sadrže kalij, heparin) mogu dovesti do povišenja kalija u serumu. Ako se istodobna primjena s lijekom koji utječe na razinu kalija u serumu smatra nužnom, savjetuje se rutinsko praćenje razina kalija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)

NSAIL-i mogu smanjiti antihipertenzivni učinak aliskirena. U nekih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega (dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici) aliskiren dan istodobno s NSAIL-ima može rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga primjena aliskirena s NSAIL-ima zahtijeva oprez, posebno u starijih bolesnika.

Furosemid i torasemid

Istodobna peroralna primjena aliskirena i furosemida nije imala učinak na farmakokinetiku aliskirena, ali je smanjila izloženost furosemidu za 20-30% (učinak aliskirena na furosemid primijenjen intramuskularno ili intravenski nije bio ispitivan). Nakon višekratnih doza furosemida (60 mg/dan) primijenjenih istodobno s aliskirenom (300 mg/dan) bolesnicima sa zatajanjem srca izlučivanje natrija mokraćom i volumen mokraće bili su smanjeni tijekom prva 4 sata za 31% odnosno za 24%, u usporedbi s bolesnicima koji su primali furosemid zasebno. Srednja vrijednost tjelesne težine bolesnika istodobno liječenih furosemidom i aliskirenom 300 mg (84,6 kg) bila je viša od težine bolesnika liječenih samo furosemidom (83,4 kg). Manje promjene u farmakokinetici i djelotvornosti furosemida bile su opažene uz aliskiren 150 mg/dan.

Dostupni klinički podaci nisu upućivali na to da su korištene više doze torasemida nakon istodobne primjene s aliskirenom. Poznato je da izlučivanje torasemida putem bubrega posreduju prijenosnici organskih aniona (OAT). Aliskiren se minimalno izlučuje putem bubrega, a samo 0,6% doze aliskirena javlja se u mokraći nakon peroralne primjene (vidjeti dio 5.2). Međutim, budući da se pokazalo da je aliskiren supstrat za polipeptidni prijenosnik organskih aniona 1A2 (OATP1A2) (vidjeti dio „Inhibitori polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (OATP)“ u nastavku), postoji mogućnost da će aliskiren smanjiti izloženost torasemidu u plazmi ometanjem procesa apsorpcije.

U bolesnika liječenih s oboje, aliskirenom i peroralnim furosemidom ili torasemidom preporučuje se pratiti učinke furosemida ili torasemida kada se započinje i prilagođava terapija furosemidom, torasemidom ili aliskirenom kako bi se izbjegle promjene u volumenu izvanstanične tekućine i moguća preopterećenja volumena (vidjeti dio 4.4).

Varfarin

Nisu ispitivani učinci aliskirena na farmakokinetiku varfarina.

Interakcije s hranom

Iako se pokazalo da obroci (s niskim ili visokim sadržajem masti) značajno smanjuju apsorpciju aliskirena, djelotvornost aliskirena se pokazala sličnom kad se uzima s laganim obrokom ili bez obroka (vidjeti dio 4.2). Dostupni klinički podaci ne upućuju na dodatni učinak različite vrste hrane i/ili pića, međutim potencijal smanjenja bioraspoloživosti aliskirena zbog takvog dodatnog učinka nije bio ispitivan te se stoga ne može isključiti. Treba izbjegavati istodobno uzimanje aliskirena s voćnim sokom ili napitcima koji sadrže biljne ekstrakte, uključujući biljne čajeve.

Farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima

Lijekovi koji su istraživani u ispitivanjima kliničke farmakokinetike uključuju acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat i hidroklorotiazid. Nisu otkrivene interakcije.

Istodobna primjena aliskirena bilo s metforminom (\downarrow 28%), amlodipinom (\uparrow 29%) ili cimetidinom (\uparrow 19%) rezultirala je promjenom C_{max} ili AUC-a aliskirena između 20% i 30%. Kada je primijenjen s atorvastatinom, u stanju dinamičke ravnoteže aliskirena, AUC i C_{max} povisili su se za 50%. Istodobna primjena aliskirena nije imala značajan utjecaj na farmakokinetiku atorvastatina, metformina ili amlodipina. Kao rezultat toga, nije potrebna prilagodba doze aliskirena ili ovih istodobno primijenjenih lijekova.

Aliskiren može blago smanjiti bioraspoloživost digoksina i verapamila.

CYP450 interakcije

Aliskiren ne inhibira CYP450 izoenzime (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zbog toga se ne očekuje da aliskiren utječe na sistemsku izloženost lijekovima koji te enzime inhibiraju, induciraju ili se metaboliziraju tim enzimima. Aliskiren se minimalno metabolizira putem enzima citokroma P450. Zbog toga se ne očekuju interakcije zbog inhibicije ili indukcije CYP450 izoenzima. Međutim, CYP3A4 inhibitori također često utječu na P-gp. Stoga se može očekivati povećana izloženost aliskirenu tijekom istodobne primjene s CYP3A4 inhibitorima koji također inhibiraju P-gp (vidjeti ostale referencije za P-gp u dijelu 4.5).

P-gp supstrati ili slabi inhibitori

Nisu opažene značajne interakcije s atenololom, digoksinom, amlodipinom ili cimetidinom. Kada je primijenjen s atorvastatinom (80 mg), AUC i C_{max} aliskirena (300 mg) u stanju dinamičke ravnoteže se povećao za 50%. U eksperimentalnih se životinja pokazalo da je P-gp glavna odrednica bioraspoloživosti aliskirena. Induktori P-gp-a (gospina trava, rifampicin) stoga bi mogli smanjiti bioraspoloživost aliskirena.

Inhibitori polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (OATP)

Pretklinička ispitivanja pokazuju da bi aliskiren mogao biti supstrat polipeptidnih prijenosnika organskih aniona. Stoga postoji potencijal za interakcije između inhibitora OATP-a i aliskirena kada se primjenjuju istodobno (vidjeti dio „Voćni sok i napitci koji sadrže biljne ekstrakte“ iznad).

Dodatne informacije o interakcijama s hidroklorotiazidom

Sljedeći lijekovi mogu ući u interakciju s tiazidnim diureticima kada se istodobno primjenjuju:

Litij

Tiazidi smanjuju bubrežni klirens litija pa se zbog toga rizik od toksičnosti litija može povećati s hidroklorotiazidom. Ne preporučuje se istodobna primjena litija i hidroklorotiazida. Ako je ova kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje razine litija u serumu tijekom istodobne primjene.

Lijekovi koji bi mogli izazvati torsades de pointes

Zbog rizika od hipokalijemije potreban je oprez s primjenom hidroklorotiazida kad je povezan s lijekovima koji mogu izazvati *torsades de pointes*, osobito antiaritmikima klase Ia i klase III te nekim antipsihoticima.

Lijekovi koji utječu na razinu natrija u serumu

Hiponatrijemijski učinak diuretika može se pojačati istodobnom primjenom lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, itd. U slučaju dugotrajne primjene tih lijekova indiciran je oprez.

Vazopresorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)

Hidroklorotiazid može smanjiti odgovor na vazopresorne amine kao što je noradrenalin. Klinički značaj tog učinka nije siguran i nije dostatan da bi se isključila njihova primjena.

Digoksin ili glikozidi digitalisa

Hipokalijemija ili hipomagnezijemija izazvane tiazidima mogu se javiti kao nuspojave koje pogoduju nastupu srčanih aritmija izazvanih digitalisom.

Vitamin D i kalcijeve soli

Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s vitaminom D ili kalcijevim solima može potencirati povišenje kalcija u serumu. Istodobna primjena tiazidnih diuretika može dovesti do hiperkalcijemije u bolesnika predisponiranih za hiperkalcijemiju (npr. hiperparatroidizam, malignom ili stanja posredovana vitaminom D) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcija.

Antidijabetički lijekovi (npr. inzulin i peroralni antidijabetički lijekovi)

Tiazidi mogu izmjeniti toleranciju glukoze. Možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4). Metformin treba primjenjivati s oprezom zbog rizika od laktacidoze izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.

Beta blokatori i diazoksid

Istodobna primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s beta-blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.

Lijekovi koji se koriste za liječenje gihta

Može biti potrebna prilagodba doze urikozuricnih lijekova budući da hidroklorotiazid može povišiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povišenje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Antikolinergički lijekovi i drugi lijekovi koji utječu na motilitet želuca

Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može se povećati antikolinergičkim lijekovima (npr. atropin, biperiden), vjerojatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca. Nasuprot tome, predviđa se da prokinetički lijekovi kao što je cisaprid mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika.

Amantadin

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu povećati rizik od nuspojava uzrokovanih amantadinom.

Ionsko-izmjenjivačke smole

Kolestiramin ili kolestipol smanjuju apsorpciju tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid. To može rezultirati subterapijskim učincima tiazidnih diuretika. Međutim, postupnim doziranjem hidroklorotiazida i smole tako da se hidroklorotiazid primjenjuje najmanje 4 sata prije ili 4-6 sati poslije primjene smola, moguće je svesti interakciju na najmanju moguću mjeru.

Citostatički lijekovi

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu smanjiti izlučivanje citostatika (npr. ciklofosfamid, metotreksat) bubrezima i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi skeletne muskulature

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, potenciraju djelovanje relaksanasa skeletnih mišića kao što su derivati kurarea.

Alkohol, barbiturati ili narkotici

Istodobna primjena tiazidnih diuretika s lijekovima koji također imaju učinak na sniženje krvnog tlaka (npr. smanjenjem aktivnosti simpatičkoga središnjeg živčanog sustava ili direktnom vazodilatacijom) može dovesti do ortostatske hipotenzije.

Metildopa

Postoje izolirana izvješća o hemolitičkoj anemiji prilikom istodobne primjene hidroklorotiazida i metildope.

Jodna kontrastna sredstva

U slučaju dehidracije izazvane diuretikom postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno kod primjene visokih doza sredstava s jodom. Bolesnike je prije primjene potrebno rehidrirati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aliskirena u trudnica. Aliskiren nije bio teratogen u štakora ili kunića (vidjeti dio 5.3). Drugi lijekovi koje djeluju direktno na RAAS povezani su s ozbiljnim malformacijama fetusa i neonatalnom smrću kada su se primjenjivale tijekom drugog i trećeg tromjesečja. Postoji ograničeno iskustvo s hidroklorotiazidom tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedostalna.

Hidroklorotiazid prolazi placentu. Temeljeno na farmakološkom mehanizmu djelovanja hidroklorotiazida njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može ugroziti fetoplacentnu perfuziju te može uzrokovati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u liječenju gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u liječenju esencijalne hipertenzije u trudnica, osim u rijetkim situacijama kada se ne može primijeniti nijedno drugo liječenje.

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja s ovom kombinacijom, stoga se Rasilez HCT ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće, ili u žena koje planiraju zatrudnjeti te je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3). Prije planirane trudnoće mora se prijeći na odgovarajuće zamjensko liječenje. Ako se tijekom terapije utvrdi trudnoća, primjena lijeka Rasilez HCT se sukladno tome mora prekinuti čim je prije moguće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se aliskiren u majčino mlijeko. Aliskiren se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama koje izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati proizvodnju mlijeka.

Primjena Rasilez HCT-a se tijekom dojenja ne preporučuje. Ako se Rasilez HCT primjenjuje tijekom dojenja, doze moraju biti najmanje moguće.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rasilez HTC malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, mora se imati na umu da se tijekom uzimanja Rasilez HCT-a povremeno mogu javiti omaglica ili omamljenost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost Rasilez HCT-a ispitivana je u više od 3900 bolesnika, uključujući više od 700 bolesnika liječenih dulje od 6 mjeseci te više od 190 bolesnika liječenih dulje od 1 godine. Pokazalo se da incidencija nuspojava nije povezana sa spolom, dobi, indeksom tjelesne mase, rasom ili etničkom pripadnošću. Liječenje Rasilez HCT-om u dozama do 300 mg/25 mg rezultiralo je ukupnom incidencijom nuspojava sličnom placebo. Najčešća nuspojava opažena s Rasilez HCT-om je proljev. Nuspojave već prije prijavljene u bolesnika s jednom od komponenti lijeka Rasilez HCT (aliskiren i hidroklorotiazid) te uključene u tablični popis nuspojava, mogu se pojaviti i s uzimanjem Rasilez HCT-a.

Tablični popis nuspojava

Učestalost niže navedenih nuspojava je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave opažene s Rasilez HCT-om ili u monoterapiji s jednom ili svakom od dvije komponente uključene su u tablici u nastavku. Za nuspojave opažene s više od jedne komponente fiksne kombinacije doza, najviša učestalost je navedena u tablici u nastavku.

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznata	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Rijetko	Trombocitopenija, ponekad s purpurom ^h
Vrlo rijetko	Agranulocitoza ^h , depresija koštane srži ^h , hemolitička anemija ^h , leukopenija ^h
Nepoznato	Aplastična anemija ^h
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Anafilaktičke reakcije ^a , reakcije preosjetljivosti ^{a,h}
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Hipokalijemija ^h
Često	Hiperuricemija ^h , hipomagnezijemija ^h
Rijetko	Hiperkalcijemija ^h , hiperglikemija ^h , pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja ^h
Vrlo rijetko	Hipokloremijska alkalozia ^h
Psihijatrijski poremećaji	
Rijetko	Depresija ^h , poremećaji spavanja ^h
Poremećaji živčanog sustava	
Rijetko	Glavobolja ^h , parestezija ^h
Poremećaji oka	
Rijetko	Poremećaji vida ^h
Nepoznato	Akutni glaukom zatvorenog kuta ^h , koroidni izljev ^h
Poremećaji uha i labirinta	
Nepoznato	Vrtoglavica ^a

Srčani poremećaji	
Često	Omaglica ^{a,h}
Manje često	Palpitacije ^a , periferni edem ^a
Rijetko	Srčane aritmije ^h
Krvožilni poremećaji	
Često	Ortostatska hipotenzija ^h
Manje često	Hipotenzija ^{c,a}
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često	Kašalj ^a
Vrlo rijetko	Respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem) ^h
Nepoznato	Dispneja ^a
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Proljev ^{c,a,h} , smanjen apetit ^h , mučnina i povraćanje ^{a,h}
Rijetko	Nelagoda u abdomenu ^h , konstipacija ^h
Vrlo rijetko	Pankreatitis ^h
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko	Intrahepatična kolestaza ^h , žutica ^{a,h}
Nepoznato	Poremećaj jetre ^{a,*} , hepatitis ^a , zatajenje jetre ^{a,**}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Urtikarija i druge vrste osipa ^{a,h}
Manje često	Teške kožne nuspojave (SCAR) uključujući Stevens Johnsonov sindrom ^a , toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ^a , reakcije oralne sluznice ^a , pruritus ^a
Rijetko	Angioedem ^a , eritem ^a , fotosenzitivne reakcije ^h
Vrlo rijetko	Reakcije slične kožnom eritematoznom lupusu ^h , reaktivacija kožnog eritematoznog lupusa ^h , nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza ^h
Nepoznato	Multiformni eritem ^h
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Artralgija ^a
Nepoznato	Spazam mišića ^h
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	Akutno zatajenje bubrega ^{a,h} , oštećenje bubrežne funkcije ^a
Nepoznato	Disfunkcija bubrega ^h
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često	Impotencija ^h
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Nepoznato	Astenija ^h , pireksija ^h
Pretrage	
Vrlo često	Povišenje kolesterola i triglicerida ^h
Često	Hiperkalijemija ^a , hiponatrijemija ^{c, a, h}
Manje često	Povišeni jetreni enzimi ^a
Rijetko	Sniženi hemoglobin ^a , sniženi hematokrit ^a , povišeni kreatinin u krvi ^a , glikozurija ^h

^c Nuspojave opažene s Rasilez HCT-om

^a Nuspojave opažene u monoterapiji s aliskirenom

^h Nuspojave opažene u monoterapiji s hidrokloriazidom

*Izolirani slučajevi poremećaja jetre s kliničkim simptomima i laboratorijskim dokazom izraženije jetrene disfunkcije.

**Uključujući jedan slučaj 'fulminantnog zatajenja jetre' prijavljen nakon stavljanja lijeka u promet, za kojeg se uzročno-posljedična veza s aliskirenom ne može isključiti.

Opis odabranih nuspojava

Proljev:

proljevanje je nuspojava aliskirena ovisna o dozi. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima incidencija proljeva u bolesnika liječenih Rasilez HCT-om bila je 1,3% u usporedbi s 1,4% u bolesnika liječenih aliskirenom ili 1,9% u bolesnika liječenih hidroklorotiazidom.

Kalij u serumu:

u velikom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju suprotni učinci aliskirena (150 mg ili 300 mg) i hidroklorotiazida (12,5 mg ili 25 mg) na kalij u serumu približno su uravnotežili jedan drugog u mnogih bolesnika. U ostalih bolesnika bi jedan ili drugi učinak mogao biti dominantan. U rizičnih bolesnika mora se periodički određivati kalij u serumu u odgovarajućim intervalima kako bi se otkrila moguća neravnoteža elektrolita (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave ranije prijavljene s nekom od pojedinačnih komponenti mogu se pojaviti s Rasilez HCT-om čak i ako nisu bile opažene u kliničkim ispitivanjima.

Aliskiren

Tijekom liječenja aliskirenom javile su se reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima angioedem i reakcije preosjetljivosti javljali su se rijetko tijekom liječenja aliskirenom uz stope koje se mogu usporediti s liječenjem placebo ili komparatorima.

Slučajevi angioedema ili simptoma koji upućuju na angioedem (oticanje lica, usnica, grla i/ili jezika) su također prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet. Određeni broj tih bolesnika imao je u anamnezi angioedem ili simptome koji upućuju na angioedem, čija je pojava u nekim slučajevima bila povezana s primjenom drugih lijekova za koje je poznato da uzrokuju angioedem, uključujući blokatore RAAS-a (ACEI-eve ili ARB-ove).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi angioedema ili angioedemu sličnih reakcija kada se aliskiren istodobno primjenjivao sa ACEI-ima i/ili ARB-ovima.

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije također su bile prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

U slučaju bilo kakvih znakova koji ukazuju na reakciju preosjetljivosti/angioedem (osobito teškoće pri disanju ili gutanju, osip, svrbež, koprivnjača ili oticanje lica, ekstremiteta, očiju, usnica i/ili jezika, omaglica), bolesnici trebaju prekinuti liječenje i obratiti se liječniku (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je artralgija. U nekim slučajevima pojavila se kao dio reakcije preosjetljivosti.

Nakon stavljanja lijeka u promet u rizičnih bolesnika prijavljena je disfunkcija bubrega i slučajevi akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4).

Hemoglobin i hematokrit

Opažena su mala sniženja hemoglobina i hematokrita (srednja vrijednost sniženja od približno 0,05 mmol/l, odnosno 0,16 volumnog postotka). Niti jedan bolesnik nije prekinuo terapiju zbog anemije. Taj je učinak također viđen kod drugih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin sustav, kao što su ACEI-i i ARB-ovi.

Kalij u serumu

S aliskirenom su uočena povišenja kalija u serumu, a istodobna primjena drugih lijekova koji djeluju na RAAS ili NSAIL-ova može ih dodatno pogoršati. U skladu sa standardnom medicinskom praksom, ako se istodobna primjena lijekova smatra nužnom, savjetuje se periodično određivanje funkcije bubrega, uključujući elektrolite u serumu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost aliskirena je procijenjena u randomiziranom, dvostruko-slijepom, 8-tjednom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 267 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina, uglavnom s prekomjernom težinom/pretili, nakon čega je slijedio nastavak ispitivanja koji je obuhvatio 208 bolesnika koji su liječeni 52 tjedna. Provedeno je dodatnih 52 do 104 tjedna neintervencijskog opservacijskog nastavka ispitivanja na 106 bolesnika (bez primjene ispitivanog liječenja) s ciljem procjene dugoročne sigurnosti u pogledu rasta i razvoja djece u dobi od 6 do 17 godina s hipertenzijom (primarnom ili sekundarnom) na početku osnovnog ispitivanja, prethodno liječenih aliskirenom.

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece bile su općenito slične onima viđenim u hipertenzivnih odraslih osoba. Nije uočen ukupni klinički značajan štetan utjecaj na pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 17 godina nakon liječenja aliskirenom u trajanju do jedne godine, a na temelju fizičkog razvoja, ocijenjenog u bolesnika s primarnom ili sekundarnom hipertenzijom i neurokognitivnog razvoja ocijenjenog samo u bolesnika sa sekundarnom hipertenzijom (19 bolesnika: 9 prethodno liječenih aliskirenom i 10 prethodno liječenih enalaprilom). Vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je u širokoj primjeni već mnogo godina i često u dozama višim od onih sadržanih u Rasilez HCT-u. U bolesnika koji su liječeni samo tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, prijavljene su nuspojave opisane u tablici iznad, u kojoj su označene referencom "h".

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Najvjerojatnija manifestacija predoziranja bila bi hipotenzija povezana s antihipertenzivnim učinkom aliskirena.

Predoziranje hidroklorotiazidom je povezano sa smanjenjem razina elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracijom koja rezultira prekomjernom diurezom. Najčešći znaci i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može rezultirati spazmom mišića i/ili pojačati srčane aritmije povezane s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmijskih lijekova.

Liječenje

Ako se pojavi simptomatska hipotenzija, treba započeti potpuno liječenje.

U ispitivanju provedenom na bolesnicima u završnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD) na hemodijalizi klirens aliskirena dijalizom bio je nizak (<2% zabilježenog klirensa nakon peroralne primjene). Dijaliza stoga nije odgovarajuća za liječenje prekomjerne izloženosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin; inhibitor renina, ATK oznaka: C09XA52.

Rasilez HCT je kombinacija dvaju antihipertenzivnih djelatnih tvari za kontrolu krvnog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: aliskiren pripada skupini direktnih inhibitora renina, a hidroklorotiazid skupini tiazidnih diuretika. Kombinacija ovih lijekova s komplementarnim mehanizmima djelovanja osigurava aditivni antihipertenzivni učinak snizujući krvni tlak u većoj mjeri nego svaki sastojak zasebno.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno aktivan, nepeptidni, potentni i selektivni direktni inhibitor renina u ljudi.

Inhibiranjem enzima renina aliskiren inhibira RAAS u trenutku aktivacije blokirajući konverziju angiotenzinogena u angiotenzin I i snižavajući razine angiotenzina I i angiotenzina II. Dok drugi lijekovi koji inhibiraju RAAS (inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI) i blokatori receptora angiotenzina II (ARB)) uzrokuju kompenzatorni porast aktivnosti renina u plazmi (ARP), liječenje aliskirenom snižava ARP u hipertenzivnih bolesnika za približno 50 do 80%. Slična su sniženja nađena kada je aliskiren kombiniran s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Trenutno nisu poznate kliničke implikacije učinka na APR.

U hipertenzivnih bolesnika, primjena aliskirena jedanput dnevno u dozama od 150 mg i 300 mg osigurala je sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka ovisno o dozi, koje je održavano tijekom čitavog 24-satnog doznog intervala (održavajući korist u ranim jutarnjim satima) sa srednjom vrijednošću omjera najviše i najniže vrijednosti za dijastolički odgovor do 98% pri dozi od 300 mg. Nakon 2 tjedna opaženo je 85 do 90% maksimalnog učinka sniženja krvnoga tlaka. Učinak sniženja krvnoga tlaka bio je održan tijekom dugotrajnog liječenja (12 mjeseci), a nije ovisio o dobi, spolu, indeksu tjelesne mase ni etničkoj pripadnosti.

Dostupna su klinička ispitivanja kombinirane terapije aliskirena dodanog diuretikumu hidroklorotiazidu, blokatoru kalcijevih kanala amlodipinu and beta-blokatoru atenololu. Te su kombinacije bile učinkovite te su se dobro podnosile.

Djelotvornost i sigurnost terapije temeljene na aliskirenu uspoređivana je s terapijom temeljenom na ramiprilu u 9-mjesečnom ispitivanju neinferiornosti u kojem je sudjelovao 901 stariji bolesnik (≥ 65 godina) s esencijalnom sistoličkom hipertenzijom. Aliskiren 150 mg ili 300 mg na dan ili ramipril 5 mg ili 10 mg na dan primjenjivani su 36 tjedana s mogućom dodatnom terapijom hidroklorotiazidom (12,5 mg ili 25 mg) u 12. tjednu i amlodipinom (5 mg ili 10 mg) u 22. tjednu. Tijekom razdoblja od 12 tjedana monoterapija aliskirenom snizila je sistolički/dijastolički krvni tlak za 14,0/5,1 mmHg, u usporedbi s 11,6/3,6 mmHg za ramipril, što dosljedno ukazuje da aliskiren nije inferioran ramiprilu u izabranim dozama te da su razlike u sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku bile statistički značajne. Podnošljivost je bila usporediva u obje liječene skupine, no kašalj je bio češće prijavljiv kod liječenja ramiprilom u odnosu na liječenje aliskirenom (14,2% naspram 4,4%), dok je proljev bio češći tijekom liječenja aliskirenom nego tijekom liječenja ramiprilom (6,6% naspram 5,0%).

U 8-tjednom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 754 hipertenzivnih starijih (≥ 65 godina) i vrlo starijih bolesnika (30% ≥ 75 godina) aliskiren u dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg doveo je do statistički

značajnog superiornog sniženja krvnog tlaka (sistolickog i dijastolickog) u usporedbi s placebom. Nije otkriven nikakav dodatni učinak 300 mg aliskirena u usporedbi sa 150 mg aliskirena na snižavanje krvnog tlaka. Sve tri doze dobro su se podnosile među starim tako i među vrlo starim bolesnicima. U skupnoj analizi podataka o djelotvornosti i sigurnosti iz kliničkog ispitivanja trajanja do 12 mjeseci, nije bilo statistički značajne razlike u smanjenju krvnog tlaka između aliskirena 300 mg i aliskirena 150 mg u starijih bolesnika (≥ 65 godina).

U bolesnika liječenih u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza hipotenzije nakon prve doze niti je zamijećen učinak na brzinu pulsa. Prestankom liječenja krvni se tlak tijekom razdoblja od nekoliko tjedana postupno vraćao prema početnim razinama, pri čemu nije bilo dokaza o postojanju povratnog učinka na krvni tlak ili ARP.

U 36-tjednom ispitivanju u koje je bilo uključeno 820 bolesnika s ishemijskom disfunkcijom lijevog ventrikula nisu otkrivene nikakve promjene u ventrikularnom remodeliranju prema volumenu lijevog ventrikula na kraju sistole s aliskirenom u usporedbi s placebom dodanim osnovnoj terapiji.

Kombinirane stope kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zbog zatajenja srca, ponovljenog srčanog udara, moždanog udara i oživljavanja nakon iznenadne smrti bile su slične i u skupini na aliskirenu i u placebo skupini. Međutim, u bolesnika koji su primali aliskiren stopa hiperkalijemije, hipotenzije i disfunkcije bubrega bila je značajno viša u usporedbi s placebo skupinom.

Aliskiren je ocjenjivan s obzirom na kardiovaskularnu i/ili bubrežnu korist u dvostruko slijepom placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 8606 bolesnika sa šećernom bolešću tip 2 i kroničnom bolešću bubrega (koja se dokazuje proteinurijom i/ili GFR-om <60 ml/min/1,73 m²) sa ili bez kardiovaskularne bolesti. U većine bolesnika arterijski krvni tlak bio je dobro kontroliran na početku. Primarni ishod bio je kompozit kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija.

U ovom ispitivanju aliskiren 300 mg bio je uspoređivan s placebom kad su aliskiren odnosno placebo dodani standardnoj terapiji koja je uključivala ili neki inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokator receptora angiotenzin. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto jer nije bilo vjerojatno da će ispitanici imati koristi od aliskirena. Završni rezultati ispitivanja pokazali su omjer hazarda za primarni ishod od 1,097 u korist placeba (95,4% interval pouzdanosti: 0,987, 1,218, 2-strani $p=0,0787$). Osim toga, s aliskirenom je u usporedbi s placebom opažena povećana incidencija štetnih događaja (38,2% naspram 30,3%). Osobito je opažena povećana incidencija ishoda disfunkcije bubrega (14,5% naspram 12,4%), hiperkalijemije (39,1% naspram 29,0%), događaja povezanih s hipotenzijom (19,9% naspram 16,3%) i utvrđenog moždanog udara (3,4% naspram 2,7%). Povećana incidencija moždanog udara bila je veća u bolesnika s insuficijencijom bubrega.

Aliskiren 150 mg (povećan na 300 mg ako se podnosi) dodan konvencionalnoj terapiji, bio je ocijenjen u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju provedenom na 1639 bolesnika sa smanjenom ejekcijskom frakcijom koji su bili hospitalizirani zbog epizode akutnog zatajenja srca (NYHA klasa III–IV), a koji su na početku bili hemodinamički stabilni. Primarni ishod bio je kardiovaskularna smrt ili ponovna hospitalizacija zbog zatajenja srca u roku od 6 mjeseci; sekundarni ishodi bili su procijenjeni u roku od 12 mjeseci.

Ispitivanje nije pokazalo korist aliskirena kad se primjenjuje uz standardnu terapiju kod akutnog zatajenja srca, a pokazalo je povećani rizik od kardiovaskularnih događaja u pacijenata sa šećernom bolesti. Rezultati ispitivanja ukazali su na neznatan učinak aliskirena uz omjer hazarda od 0,92 (95% interval pouzdanosti: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren naspram placeba). Različiti terapijski učinci aliskirena zabilježeni su za ukupnu smrtnost u roku od 12 mjeseci ovisno o statusu šećerne bolesti. U podskupini bolesnika sa šećernom bolesti omjer hazarda bio je 1,64 u korist placeba (95% interval pouzdanosti: 1,15-2,33), dok je omjer hazarda u podskupini bolesnika bez šećerne bolesti bio 0,69 u korist aliskirena (95% interval pouzdanosti: 0,50-0,94); p -vrijednost za interakciju = 0,0003. Povećana incidencija hiperkalijemije (20,9% naspram 17,5%), oštećenje bubrežne funkcije/zatajenje bubrega (16,6% naspram 12,1%) i hipotenzija (17,1% naspram 12,6%) uočeni su u skupini koja je primala aliskiren u odnosu na onu koja je primala placebo i bili su veći u bolesnika sa šećernom bolesti.

Korist od aliskirena u pogledu kardiovaskularne smrtnosti i pobola ocjenjivana je u dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju u 7 064 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i smanjenom ejskijskom frakcijom lijeve klijetke, od čega je 62% imalo hipertenziju u anamnezi. Primarna mjera ishoda bila je kompozitna i obuhvaćala je kardiovaskularnu smrt i prvu hospitalizaciju zbog zatajivanja srca.

U ovom ispitivanju aliskiren u ciljnoj dozi od 300 mg uspoređen je s enalaprilom u ciljnoj dozi od 20 mg kada se dodaju standardu skrbi koji uključuje beta-blokator (i antagonist mineralokortikoidnih receptora u 37% bolesnika) i diuretik po potrebi. Ispitivanje je također procjenjivalo kombinaciju aliskirena i enalapрила. Srednja vrijednost trajanja praćenja bila je 3,5 godina. Konačni rezultati ispitivanja nisu statistički pokazali da je aliskiren ne-inferioran u odnosu na enalapril u primarnoj mjeri ishoda, međutim u osnovi nije bilo razlike u zabilježenim stopama incidencije između aliskirena i enalapрила (omjer hazarda od 0,99; 95% interval pouzdanosti: 0,90-1,10). Nije bilo značajne koristi od dodavanja aliskirena enalaprilu (primarna mjera ishoda: omjer hazarda od 0,93 s intervalom pouzdanosti od 95%: 0,85-1,03; $p=0,1724$, kombinacija naspram enalapril). Učinci liječenja bili su slični u bolesnika s dijabetesom i bubrežnom insuficijencijom. Incidencija utvrđenog moždanog udara nije bila značajno različita između skupine na aliskirenu i one na enalaprilu (4,4% naspram 4,0%; omjer hazarda 1,12; interval pouzdanosti od 95% 0,848, 1,485) ili između skupine na kombinaciji odnosno enalaprilu (3,7% naspram 4,0%; omjer hazarda 0,93; interval pouzdanosti od 95% 0,697; 1,251). Incidencija štetnih događaja imala je tendenciju povećanja u bolesnika s dijabetesom ili s GFR <60 ml/min/1,73 m² ili s dobi ≥ 65 godina; međutim, nije bilo razlike između bolesnika liječenih aliskirenom i onih liječenih enalaprilom.

Incidencija određenih štetnih događaja bila je slična između skupine koja je uzimala aliskiren i skupine koja je uzimala enalapril dok je incidencija štetnih događaja s kombinacijom aliskirena i enalapрила bila povećana: hiperkalijemija (21,4%, 13,2% i 15,9% za kombinaciju, aliskiren odnosno enalapril; oštećenje funkcije bubrega/bubrežno zatajenje (23,2%, 17,4% i 18,7%) i događaji povezani s hipotenzijom (27,0%, 22,3% i 22,4%).

Postojala je statistički značajno povećana incidencija sinkopa kod kombinacije aliskirena i enalapрила u usporedbi s enalaprilom u ukupnoj populaciji (4,2% naspram 2,8%; RR (omjer rizika) 1,51; interval pouzdanosti od 95% 1,11-2,05) i u podskupinama NYHA I/II sveukupno (4,8% naspram 3,0%, RR 1,62, interval pouzdanosti od 95% 1,14-2,29).

Incidencija atrijske fibrilacije je bila 11,1%, 13,3% i 11,0% u skupinama koje su primale kombinaciju, aliskiren odnosno enalapril.

Također, statistički značajno veća incidencija nastanka srčanog zatajivanja i ishemijskog moždanog udara utvrđena je za aliskiren u usporedbi s enalaprilom u bolesnika s NYHA I/II s hipertenzijom, te nastanka kroničnog zatajivanja srca i ventrikularnih ekstrasistola u bolesnika s NYHA III/IV s hipertenzijom. Postojala je statistički značajna razlika u stopi nestabilne angine za kombinaciju aliskirena i enalapрила u odnosu na enalapril.

Nisu zapažene klinički relevantne razlike u rezultatima za djelotvornost ili sigurnost u subpopulaciji starijih bolesnika koji u anamnezi imaju hipertenziju i kronično srčano zatajivanje klase I-II u usporedbi s ukupnom populacijom u ispitivanju.

Hidroklorotiazid

Mjesto djelovanja tiazidnih diuretika primarno je distalni zavijeni tubul bubrega. Pokazalo se da receptor visokog afiniteta u kori bubrega kao primarno mjesto vezanja za djelovanje tiazidnih diuretika i inhibiciju transporta NaCl-a u distalnom zavijenom tubulu. Način djelovanja tiazida je kroz inhibiciju Na⁺Cl⁻ simportera nadmetanjem za mjesto vezanja Cl⁻, čime se utječe na mehanizme reapsorpcije elektrolita: direktno povećanjem izlučivanja natrija i klorida u otprilike jednakoj mjeri, a indirektno smanjenjem volumena plazme putem ovog diuretskog djelovanja, s posljedičnim

povećanjima aktivnosti renina u plazmi, izlučivanja aldosterona i gubitka kalija mokraćom te sniženja kalija u serumu.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100 000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

Aliskiren/hidroklorotiazid

U kliničkom je ispitivanju više od 3900 hipertenzivnih bolesnika primalo Rasilez HCT jednom dnevno.

U hipertenzivnih bolesnika primjena Rasilez HCT-a jednom dnevno osigurala je sniženje isistolčkog i dijastolčkog krvnog tlaka ovisno o dozi koje je održavano tijekom čitavog 24-satnog intervala doziranja. Antihipertenzivni učinak se uglavnom očituje unutar 1 tjedna, a maksimalni učinak se općenito vidi unutar 4 tjedna. Učinak sniženja krvnog tlaka održavan je tijekom dugotrajnog liječenja, a nije ovisio o dobi, spolu, indeksu tjelesne mase ni etničkoj pripadnosti. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze kombinacije održao se 24 sata. Nakon prekida liječenja aliskirenom (aliskiren sa ili bez dodanog hidroklorotiazida), povratak krvnog tlaka prema početnim vrijednostima je bio postepen (3-4 tjedna) bez znakova povratnog učinka.

Rasilez HCT je ispitivan u placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem su bila uključena 2762 hipertenzivna bolesnika s dijastoličkim krvnim tlakom ≥ 95 mmHg i < 110 mmHg (srednja vrijednost početnog krvnog tlaka je bila 153,6/99,2 mmHg). U ovom je ispitivanju Rasilez HCT primijenjen u dozama od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg doveo do sniženja krvnog tlaka ovisnog o dozi (sistolčki/dijastolčki) od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg u usporedbi s placebom 7,5/6,9 mmHg. Najveća sniženja krvnog tlaka s ovim kombiniranim dozama bila su također značajno veća od sniženja s istim dozama aliskirena i hidroklorotiazida kada su primjenjivani zasebno. Kombinacija aliskirena i hidroklorotiazida neutralizirala je reaktivno povećanje ARP uzrokovano hidroklorotiazidom.

Kada se primjenjivao u hipertenzivnih bolesnika sa značajno povišenim krvnim tlakom (sistolčki krvni tlak ≥ 160 mmHg i/ili dijastolčki krvni tlak ≥ 100 mmHg), Rasilez HCT u dozama od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg primijenjen bez prethodne titracije monoterapijom doveo je do značajno većih stopa kontrole sistoličkog/dijastolčkog krvnog tlaka ($< 140/90$ mmHg) u usporedbi s odgovarajućim monoterapijama. U ovoj populaciji, Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg osigurao je smanjenje o dozi ovisnog sistoličkog/dijastolčkog krvnog tlaka od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, što je bilo značajno bolje od odgovarajućih monoterapija. Sigurnost kombinirane terapije bila je slična onoj za odgovarajuće monoterapije bez obzira na težinu hipertenzije te prisutnost ili odsutnost dodatnog kardiovaskularnog rizika. Hipotenzija i povezani štetni događaji su bili manje česti u kombiniranom liječenju, bez povećane incidencije u starijih bolesnika.

U kliničkom ispitivanju u 880 randomiziranih bolesnika koji nisu imali odgovarajući odgovor na liječenje aliskirenom u dozi od 300 mg, kombinacija aliskiren/hidroklorotiazid u dozi od 300 mg/25 mg dovela je do sniženja sistoličkog/dijastolčkog krvnog tlaka od 15,8/11,0 mmHg koje je bilo značajno veće nego pri monoterapiji aliskirenom u dozi od 300 mg. U ispitivanju 722 randomizirana bolesnika koji nisu imali odgovarajući odgovor na liječenje hidroklorotiazidom u dozi od 25 mg, kombinacija aliskiren/hidroklorotiazid u dozi od 300 mg/25 mg dovela je do sniženja

sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od 16,78/10,7 mmHg koje je bilo značajno veće nego pri monoterapiji hidroklorotiazidom u dozi od 25 mg.

U drugim kliničkim ispitivanjima također se procjenjivala djelotvornost i sigurnost Rasilez HCT-a u 489 pretilih hipertenzivnih bolesnika koji nisu odgovarali na hidroklorotiazid u dozi od 25 mg (početni sistolički/dijastolički krvni tlak od 149,4/96,8 mmHg). U ovoj populaciji koja se teško liječi, Rasilez HCT je doveo do sniženja krvnog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) od 15,8/11,9 mmHg u usporedbi s 15,4/11,3 mmHg pri primjeni irbesartana/hidroklorotiazida, 13,6/10,3 mmHg pri primjeni amlodipina/hidroklorotiazida te 8,6/7,9 mmHg pri primjeni monoterapije hidroklorotiazidom, uz sličnu sigurnost kao kod monoterapije hidroklorotiazidom.

U ispitivanju u 183 randomizirana bolesnika s teškom hipertenzijom (srednja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju ≥ 105 i < 120 mmHg), liječenje aliskirenom uz mogućnost dodavanja hidroklorotiazida u dozi od 25 mg je bilo sigurno i djelotvorno u sniženju krvnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, 8-tjednom ispitivanju s aliskirenom u monoterapiji (3 dozne skupine prema kategoriji težine [≥ 20 kg do < 50 kg; ≥ 50 kg do < 80 kg; ≥ 80 kg do ≤ 150 kg]: niska doza 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; srednja doza 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; i visoka doza 150/300/600 mg [3,0-7.5 mg/kg], uz širok raspon doze između skupina s niskom, srednjom i visokom dozom [1:6:24]) u 267 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina, većinom s prekomjernom težinom/pretilih, aliskiren je doveo do sniženja krvnog tlaka kod ambulantnog mjerenja i kod 24-satnog kontinuiranog mjerenja tlaka, pri čemu je sniženje bilo ovisno o dozi tijekom početne 4-tjedne faze utvrđivanja doze u ispitivanju (1. faza). Međutim, u narednoj 4-tjednoj randomiziranoj fazi ustezanja terapije u ispitivanju (2. faza), učinak aliskirena se preklapao s učincima zabilježenim u bolesnika koji su prešli na placebo u svim doznim skupinama (niska, $p=0.8894$; srednja, $p=0.9511$; visoka, $p=0.0563$). Prosječne razlike između aliskirena i placeba za grupe s niskom i srednjom dozom iznosile su $< 0,2$ mmHg. Liječenje aliskirenom dobro je podnošeno u ovom ispitivanju.

Produžetak ovog ispitivanja sastojao se od 52-tjednog dvostruko slijepog, randomiziranog ispitivanja za procjenu sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti aliskirena u usporedbi s enalaprilom u 208 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina (na početku prethodnog ispitivanja). Početna doza u svakoj skupini dodijeljena je ovisno o težini uz postojanje tri skupine: ≥ 20 do < 50 kg, ≥ 50 do < 80 kg i ≥ 80 do ≤ 150 kg. Početne doze za aliskiren iznosile su 37,5/75/150 mg u skupini s niskom težinom odnosno skupini sa srednjom težinom odnosno u skupini s visokom težinom. Početne doze za enalapril iznosile su 2,5/5/10 mg u skupini s niskom težinom odnosno skupini sa srednjom težinom odnosno u skupini s visokom težinom. Opcionalna titracija odgovarajućih doza ispitivanog lijeka do sljedeće najviše doze na osnovu težine bila je moguća udvostručavanjem doze pomoću dvije dozvoljene titracije doza, do 600 mg (najviša ispitivana doza u odraslih) za aliskiren i 40 mg za enalapril u težinskoj skupini od ≥ 80 do ≤ 150 kg, ako je to bilo medicinski neophodno radi kontroliranja srednje vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (tj. srednja vrijednost sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju treba biti ispod 90. percentile za dob, spol i visinu). Sveukupno, srednja dob bolesnika bila je 11,8 godina, pri čemu je 48,6 % bolesnika bilo u skupini od 6 do 11 godina, a 51,4 % bolesnika u skupini od 12 do 17 godina. Srednja vrijednost težine iznosila je 68,0 kg, pri čemu je 57,7 % bolesnika imalo BMI viši od ili jednak 95. percentili za dob i spol. Na kraju ovog produženog ispitivanja, promjene u srednjoj vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju u odnosu na početak bile su slične kod aliskirena i kod enalapрила (-7,63 mmHg u odnosu na -7,94 mmHg) u potpunom skupu podataka za analizu. Međutim, značajnost za testiranje neinferiornosti nije se održala kada je analiza obavljena u skupu podataka za bolesnike koji su liječenje završili po planu ispitivanja u kojem je srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata za promjenu sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju u odnosu na početak iznosila -7,84 mmHg za aliskiren i -9,04 mmHg za enalapril. Nadalje, zbog mogućnosti povećanja doze titracijom u slučaju medicinske potrebe radi kontroliranja srednje vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju, nije moguće izvesti zaključke o prikladnom doziranju aliskirena u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina.

Nakon prva 52 tjedna nastavka ispitivanja, podobni muški i ženski pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do 17 godina s primarnom ili sekundarnom hipertenzijom, bili su uključeni u 52 do 104 tjedna neintervencijskog opservacijskog nastavka ispitivanja bez terapije oblikovanog za procjenu dugoročnog rasta i razvoja, mjerenjem težine i visine, s dodatnim procjenama neurokognitivne i bubrežne funkcije kao mjera praćenja provedenih samo u bolesnika sa sekundarnom hipertenzijom (19 bolesnika: 9 prethodno liječenih aliskirenom i 10 prethodno liječenih enalaprilom).

Nije bilo statistički značajnih razlika u promjenama srednjih vrijednosti težine, visine ili BMI-a između liječenih skupina od početnih vrijednosti do onih u 18. posjetu provedenom u sklopu procjene dugoročne sigurnosti (104. tjedan) (primarna analiza).

U bolesnika je nakon 104 tjedna (19. posjet u sklopu procjene dugoročne sigurnosti [156. tjedan]) došlo do smanjenja u srednjim vrijednostima (dobivenim metodom najmanjih kvadrata) u odnosu na početne vrijednosti težine i BMI-a u obje liječene skupine, s blago većim smanjenjem u skupini liječenj aliskirenom u usporedbi sa skupinom liječenom enalaprilom.

Nakon 104 tjedna (u 19. posjetu u sklopu procjene dugoročne sigurnosti [156. tjedan]), bolesnici sa sekundarnom hipertenzijom) došlo je do većeg povećanja srednje vrijednosti (dobivene metodom najmanjih kvadrata) u odnosu na početne vrijednosti za visinu u usporedbi s povećanjem opaženim nakon 52 tjedna (u 18. posjetu u sklopu procjene dugoročne sigurnosti [104. tjedan]), bolesnici s primarnom hipertenzijom), što je očekivano kod tih pedijatrijskih bolesnika koji su u rastu.

Rezultati neurokognitivnih ocjena pokazali su nešto poboljšanja u većini rezultata testova, bez značajne razlike između liječenih skupina.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Rasilez HCT-a u svim podskupinama pedijatrijske populacije za esencijalnu hipertenziju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Aliskiren

Apsorpcija

Nakon peroralne apsorpcije, vršne koncentracije aliskirena u plazmi se postižu nakon 1-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost aliskirena je približno 2-3%. Obroci s visokim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 85% i AUC za 70%. U stanju dinamičke ravnoteže obroci s niskim sadržajem masti smanjuju C_{max} za 76% i AUC_{0-tau} za 67% u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, djelotvornost aliskirena bila je slična kad se uzimao s laganim obrokom ili natašte. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 5-7 dana nakon primjene jednom dnevno, a razine u stanju dinamičke ravnoteže su približno 2 puta veće nego s početnom dozom.

Prijenosnici

U prekliničkim ispitivanjima otkriveno je da je MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) glavni efluksni sustav uključen u intestinalnu apsorpciju i izlučivanje aliskirena putem žuči.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je približno 135 litara, što pokazuje da se aliskiren u velikoj mjeri distribuira u ekstravaskularni prostor. Aliskiren se umjereno veže na proteine plazme (47-51%) i vezanje ne ovisi o koncentraciji.

Biotransformacija i eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka je oko 40 sati (raspon 34-41 sat). Aliskiren se uglavnom eliminira kao nepromijenjeni lijek u stolici (izlučivanje peroralne radioaktivne doze = 91%). Metabolizira se približno 1,4% ukupne peroralne doze. Enzim odgovoran za taj metabolizam je CYP3A4. Nakon

peroralne primjene približno 0,6% doze nađe se u mokraći. Nakon intravenske primjene srednja vrijednost klirensa iz plazme je približno 9 l/h.

Linearnost

Izloženost aliskirenu povećala se nešto više nego razmjerno povećanju doze. Nakon primjene jednokratne doze u rasponu doza od 75 do 600 mg, 2-struko povećanje doze rezultira ~2,3-, odnosno 2,6-strukim povećanjem AUC-a, odnosno C_{max} -a. U stanju dinamičke ravnoteže nelinearnost može biti izraženija. Nisu utvrđeni mehanizmi koji su odgovorni za odstupanje od proporcionalnosti doza. Mogući mehanizam je zasićenje prijenosnika na mjestu apsorpcije ili na hepatobilijarnom putu klirensa.

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju liječenja aliskirenom u 39 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina koji su dobivali dnevne doze od 2 mg/kg ili 6 mg/kg aliskirena primijenjenog u obliku granula (3,125 mg/tableta), farmakokinetički parametri bili su slični onima u odraslih osoba. Rezultati ovog ispitivanja nisu upućivali na to da dob, tjelesna težina ili spol imaju bilo kakav značajan učinak na sistemsku izloženost aliskirenu (vidjeti dio 4.2).

U 8-tjednom randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju monoterapije aliskirenom u 267 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina, uglavnom s prekomjernom težinom/pretili, najniže vrijednosti koncentracije aliskirena natašte na dan 28 bile su usporedive s onima opaženima u drugim ispitivanjima i u odraslih i u djece koji su koristili slične doze aliskirena.

Rezultati iz in vitro ispitivanja MDR1 u ljudskom tkivu ukazali su na obrazac sazrijevanja MDR1 (P-gp) prijenosnika ovisan o dobi i tkivu. Uočena je velika varijabilnost između pojedinaca u razinama ekspresije mRNK (do 600 puta). Ekspresija mRNK za MDR1 u jetri bila je statistički značajno niža u uzorcima od fetusa, novorođenčadi i dojenčadi do 23 mjeseca.

Dob u kojoj je sustav prijenosa zreo ne može se utvrditi. Postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu u djece s nezrelim MDR1 (P-gp) sustavom (vidjeti dio "Prijenosnici" iznad u tekstu i dijelove 4.2, 4.4 i 5.3).

Hidroklorotiazid

Apsorpcija

Apsorpcija hidroklorotiazida nakon peroralne doze je brza (t_{max} oko 2h). Povećanje srednje vrijednosti AUC-a je linearno i proporcionalno dozi u terapijskom rasponu.

Učinak hrane na apsorpciju hidroklorotiazida, ako uopće postoji, ima mali klinički značaj. Apsolutna bioraspoloživost hidroklorotiazida nakon peroralne primjene je 70%.

Distribucija

Prividni volumen distribucije je 4-8 l/kg. Cirkulirajući hidroklorotiazid se veže na serumske proteine (40-70%), uglavnom na serumski albumin. Hidroklorotiazid se također nakuplja u eritrocitima s razinom približno 3 puta većom od razine u plazmi.

Biotransformacija i eliminacija

Hidroklorotiazid se eliminira uglavnom kao nepromijenjen lijek. Hidroklorotiazid se eliminira iz plazme s prosječnim poluvijekom od 6 do 15 sati u terminalnoj fazi eliminacije. Nema promjene u kinetici hidroklorotiazida pri ponovljenom doziranju, a nakupljanje je minimalno kad se dozira jednom dnevno. Više od 95% apsorbirane doze se izlučuje u nepromijenjenom obliku u mokraći. Bubrežni klirens se odvija pasivnom filtracijom i aktivnom sekrecijom u bubrežne tubule.

Aliskiren/hidroklorotiazid

Nakon peroralne primjene Rasilez HCT tableta, medijan vremena vršne koncentracije u plazmi je unutar 1 sata za aliskiren i 2,5 sati za hidroklorotiazid.

Brzina i opseg apsorpcije Rasilez HCT-a ekvivalentni su bioraspoloživosti aliskirena i hidroklorotiazida kada se primjenjuju kao individualne monoterapije. Sličan utjecaj hrane opažen je za Rasilez HCT kao i za individualne monoterapije.

Posebne populacije

Rasilez HCT se pokazao učinkovitom antihipertenzivnom terapijom koja se uzima jedanput na dan u odraslih bolesnika, bez obzira na spol, dob, indeks tjelesne mase i etničku pripadnost.

U bolesnika s blagom do umjerenom bolešću jetre nije bilo značajnog utjecaja na farmakokinetiku aliskirena i hidroklorotiazida. Stoga, u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna prilagodba početne doze Rasilez HCT-a. Nisu dostupni podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije liječenim Rasilez HCT-om. Rasilez HCT-a je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba početne doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). U slučaju oštećenja bubrežne funkcije, srednje vrijednosti vršnih plazmatskih razina i vrijednosti AUC-a hidroklorotiazida su povišene, dok je brzina izlučivanja mokraćom snižena. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije opaženo je da se vrijednost AUC-a hidroklorotiazida povećala 3 puta. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije uočeno je da su se vrijednosti AUC-a povećale 8 puta.

Farmakokinetika aliskirena bila je ocjenjivana u bolesnika na hemodijalizi u završnom stadiju bubrežne bolesti. Peroralna primjena jednokratne doze aliskirena od 300 mg bila je povezana s vrlo malim promjenama u farmakokinetici aliskirena (promjena C_{max} -a za manje od 1,2 puta, povećanje AUC-a do najviše 1,6 puta) u usporedbi s usporedivim zdravim ispitanicima. Vrijeme hemodijalize nije značajno izmijenilo farmakokinetiku aliskirena u bolesnika s ESRD-om. Ako se primjena aliskirena u bolesnika s ESRD-om na hemodijalizi smatra nužno potrebnom, u takvih bolesnika prilagodba doze stoga nije opravdana. Međutim, primjena aliskirena ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba početne doze Rasilez HCT-a. Ograničeni podaci upućuju na to da je sistemski klirens hidroklorotiazida smanjen u zdravih i u hipertenzivnih starijih ispitanika u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za Rasilez HCT u pedijatrijskoj populaciji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanje sigurnosne farmakologije aliskirena nisu otkrila nikakve nuspojave na središnju živčanu, respiratornu ili kardiovaskularnu funkciju. Nalazi dobiveni tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u životinja bili su u skladu s već poznatim lokalnim (gastrointestinalni trakt) iritacijskim potencijalom ili s očekivanim farmakološkim učincima aliskirena.

Nije otkrivena kancerogenost aliskirena u 2-godišnjem ispitivanju na štakorima i 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima. Jedan adenom kolona i jedan adenokarcinom cekuma, koji su zabilježeni u štakora pri dozi od 1500 mg/kg/dan, nisu bili statistički značajni.

Iako aliskiren ima poznat lokalni (gastrointestinalni trakt) iritacijski potencijal, smatra se da sigurnosne granice, koje su tijekom ispitivanja na zdravim dobrovoljcima dobivene u ljudi pri dozi od 300 mg, odgovaraju 9-11 puta većoj dozi na temelju koncentracija u stolici, ili 6 puta većoj dozi na temelju koncentracija u sluznici, u usporedbi s 250 mg/kg/dan u ispitivanju kancerogenosti u štakora.

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima mutagensoti aliskiren nije imao bilo kakav mutageni potencijal.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s aliskirenom nisu otkrila dokaz embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti pri dozama do 600 mg/kg/dan u štakora, ili 100 mg/kg/dan u kunića. Na plodnost,

prenatalni razvoj i postnatalni razvoj nije bilo utjecaja u štakora pri dozama do 250 mg/kg/dan. Doze u štakora i kunića predstavljale su sistemsku izloženost koja je bila od 1 do 4, odnosno 5 puta viša od najviše preporučene doze za ljude (300 mg).

Pretklinička istraživanja koja govore u prilog primjene hidroklorotiazida u ljudi uključivala su *in vitro* određivanje testova genotoksičnosti te ispitivanja reproduktivne toksičnosti i kancerogenosti u glodavaca. Za hidroklorotiazid su dostupni opsežni klinički podaci, što se i vidi u odgovarajućim dijelovima.

Nalazi opaženi u 2-tjednom i 13-tjednom ispitivanju toksičnosti bili su u skladu s onim prethodno opaženim za monoterapiju aliskirenom ili hidroklorotiazidom. Nisu opaženi novi ili neočekivani nalazi značajni za primjenu u ljudi. Tijekom 13-tjednog ispitivanja toksičnosti u štakora zapažena je povećana stanična vakuolizacija u zoni glomerulozi nadbubrežne žlijezde. Nalaz je opažen u životinja liječenih hidroklorotiazidom, ali ne i u životinja koje su primale samo aliskiren ili placebo. Nije bilo dokaza da je ovaj nalaz pojačan u kombinaciji aliskiren/hidroklorotiazid, jer je on bio samo minimalno izražen u svih životinja.

Ispitivanja na mladim životinjama

U ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima starosti od 8 dana, primjena aliskirena u dozi od 100 mg/kg/dan i 300 mg/kg/dan (2,3 i 6,8 puta više od najveće preporučene doze u ljudi) bila je povezana s visokim mortalitetom i teškim morbiditetom. U drugom ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima starosti od 14 dana, primjena aliskirena u dozi od 300 mg/kg/dan (8,5 puta više od najveće preporučene doze u ljudi) bila je povezana s odgođenim mortalitetom. Sistemska izloženost aliskirenu u štakora starih 8 dana bila je >400 puta viša nego u odraslih štakora. Rezultati ispitivanja mehanizma pokazali su da je ekspresija gena MDR1 (P-gp) u mladim štakora bila značajno niža u usporedbi s odraslim štakorima. Čini se da se povećana izloženost aliskirenu u mladim štakora pripisuje uglavnom manjku sazrijevanja P-gp-a u gastrointestinalnom traktu. Stoga, postoji potencijal za prekomjernu izloženost aliskirenu u pedijatrijskih bolesnika s nezrelim MDR1 efluksnim sustavom (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 5.2).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete:

mikrokristalična celuloza
krospovidon, vrsta A
laktoza hidrat
pšenični škrob
povidon, K-30
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk

Ovojnica:

talk
hipromeloza, supstitucija tipa 2910 (3 mPa·s)
makrogol 4000
titanijev dioksid (E171)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete:

mikrokristalična celuloza
krospovidon, vrsta A
laktoza hidrat
pšenični škrob
povidon, K-30
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk

Ovojnica:

talk
hipromeloza, supstitucija tipa 2910 (3 mPa·s)
makrogol 4000
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete:

mikrokristalična celuloza
krospovidon, vrsta A
laktoza hidrat
pšenični škrob
povidon, K-30
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk

Ovojnica:

talk
hipromeloza, supstitucija tipa 2910 (3 mPa·s)
makrogol 4000
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete:

mikrokristalična celuloza
krospovidon, vrsta A
laktoza hidrat
pšenični škrob
povidon, K-30
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk

Ovojnica:

talk
hipromeloza, supstitucija tipa 2910 (3 mPa·s)
makrogol 4000
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PA/Al/PVC – Al blisteri:

Pojedinačna pakiranja sadrže 7, 14, 28, 30, 50 ili 56 tableta.

Višestruka pakiranja sadrže 90 (3 pakiranja od 30), 98 (2 pakiranja od 49) ili 280 (20 pakiranja od 14) tableta.

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al blisteri:

Pojedinačna pakiranja sadrže 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ili 98 tableta.

Pojedinačna pakiranja (perforirani blister s jediničnim dozama) sadrže 56 x 1 tabletu.

Višestruka pakiranja sadrže 280 (20 pakiranja od 14) tableta.

Višestruka pakiranja (perforirani blister s jediničnim dozama) sadrže 98 (2 pakiranja od 49 x 1) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja ili jačina.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
EU/1/08/491/001-020

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete
EU/1/08/491/021-040

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
EU/1/08/491/041-060

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
EU/1/08/491/061-080

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. kolovoza 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji e nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/010	7 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/011	14 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/012	28 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/013	30 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/014	50 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/015	56 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/016	56 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/08/491/017	90 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/018	98 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/001	7 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/002	14 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/003	28 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/004	30 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/005	50 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/006	56 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PVC/PCTFE ILI PA/AL/PVC)

BLISTER (KALENDAR) (PVC/PCTFE ILI PA/AL/PVC)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Noden Pharma DAC

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak

Utorak

Srijeda

Četvrtak

Petak

Subota

Nedjelja

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
49 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)
98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49x1)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

280 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
90 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/009	280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)
EU/1/08/491/007	90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 30)
EU/1/08/491/008	98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 98 (2 pakiranja od 49 x 1) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/019

98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49x1)

EU/1/08/491/020

280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 98 (2 pakiranja od 49) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/008	98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49)
EU/1/08/491/009	280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)
EU/1/08/491/007	90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 30)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/030	7 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/031	14 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/032	28 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/033	30 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/034	50 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/035	56 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/036	56 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/08/491/037	90 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/038	98 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/021	7 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/022	14 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/023	28 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/024	30 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/025	50 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/026	56 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PVC/PCTFE ILI PA/AL/PVC)

BLISTER (KALENDAR) (PVC/PCTFE ILI PA/AL/PVC)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Noden Pharma DAC

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak

Utorak

Srijeda

Četvrtak

Petak

Subota

Nedjelja

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

280 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

280 (20 x 14) filmom obloženih tableta
98 (2 x 49 x 1) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

280 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
90 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/029	280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)
EU/1/08/491/027	90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 30)
EU/1/08/491/028	98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 98 (2 pakiranja od 49 x1) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/039

98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49x1)

EU/1/08/491/040

280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 98 (2 pakiranja od 49) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/028	98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49)
EU/1/08/491/029	280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)
EU/1/08/491/027	90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 30)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/050	7 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/051	14 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/052	28 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/053	30 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/054	50 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/055	56 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/056	56 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/08/491/057	90 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/058	98 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/041	7 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/042	14 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/043	28 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/044	30 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/045	50 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/046	56 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PVC/PCTFE ILI PA/AL/PVC)

BLISTER (KALENDAR) (PVC/PCTFE ILI PA/AL/PVC)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Noden Pharma DAC

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak

Utorak

Srijeda

Četvrtak

Petak

Subota

Nedjelja

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

280 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/060

280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)

EU/1/08/491/059

98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49x1)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

280 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
90 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/049	280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)
EU/1/08/491/047	90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 30)
EU/1/08/491/048	98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 98 (2 pakiranja od 49 x 1) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/059

98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49x1)

EU/1/08/491/060

280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 98 (2 pakiranja od 49) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/048	98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49)
EU/1/08/491/049	280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)
EU/1/08/491/047	90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 30)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/070	7 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/071	14 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/072	28 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/073	30 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/074	50 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/075	56 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/076	56 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/08/491/077	90 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/078	98 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/061	7 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/062	14 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/063	28 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/064	30 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/065	50 filmom obloženih tableta
EU/1/08/491/066	56 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PVC/PCTFE ILI PA/AL/PVC)

BLISTER (KALENDAR) (PVC/PCTFE ILI PA/AL/PVC)

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Noden Pharma DAC

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak

Utorak

Srijeda

Četvrtak

Petak

Subota

Nedjelja

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

280 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)
98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49x1)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

280 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
90 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/069	280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)
EU/1/08/491/067	90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 30)
EU/1/08/491/068	98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49)

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) KOJA SADRŽI PVC/PCTFE BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 98 (2 pakiranja od 49 x 1) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/079	98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49x1)
EU/1/08/491/080	280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) KOJA SADRŽI PA/AL/PVC BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i pšenični škrob.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 98 (2 pakiranja od 49) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/491/068	98 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 49)
EU/1/08/491/069	280 filmom obloženih tableta (20 pakiranja od 14)
EU/1/08/491/067	90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 30)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

aliskiren/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rasilez HCT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rasilez HCT
3. Kako uzimati Rasilez HCT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rasilez HCT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rasilez HCT i za što se koristi

Što je Rasilez HCT

Ovaj lijek sadrži dvije djelatne tvari koje se zovu aliskiren i hidroklorotiazid. Obje djelatne tvari pomažu u kontroli povišenog krvnog tlaka (hipertenzije).

Aliskiren je inhibitor renina. Smanjuje količinu angiotenzina II koji tijelo može stvarati. Angiotenzin II uzrokuje suženje krvnih žila što povisuje krvni tlak. Smanjujući količinu angiotenzina II omogućava relaksaciju krvnih žila što dovodi do sniženja krvnog tlaka.

Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se zovu tiazidni diuretici. Hidroklorotiazid povećava izlučivanje mokraće što također snižava krvni tlak.

Time pomaže u snižavanju povišenog krvnog tlaka kod odraslih. Povišeni krvni tlak povećava radno opterećenje srca i arterija. Ako to stanje dugo traje, može oštetiti krvne žile u mozgu, srcu i bubrezima te može rezultirati moždanim udarom, zatajenjem srca, srčanim udarom ili zatajenjem bubrega. Snižavanjem krvnoga tlaka na normalnu razinu smanjuje se rizik od razvoja tih poremećaja.

Za što se Rasilez HCT koristi

Ovaj lijek se koristi za liječenje povišenog krvnog tlaka u odraslih bolesnika. Koristi se u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran primjenom samo aliskirena ili samo hidroklortiazida. Također se može koristiti kao zamjena u bolesnika čiji je krvni tlak odgovarajuće kontroliran istodobnom primjenom aliskirena i hidroklortiazida kao odvojenih tableta u istim dozama kao u kombinaciji.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rasilez HCT

Nemojte uzimati Rasilez HCT:

- ako ste alergični na aliskiren ili hidroklorotiazid, lijekove dobivene iz sulfonamida (lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija u prsnom košu ili mokraćnim putevima) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste imali bilo koji od sljedećih oblika angioedema (teškoće pri disanju ili gutanju, ili oticanje lica, šaka i stopala, očiju, usnica i/ili jezika):
 - angioedem tijekom uzimanja aliskirena.
 - nasljedni angioedem.
 - angioedem nepoznatog uzroka.
- ako ste trudni dulje od 3 mjeseca. Također, u ranoj je trudnoći bolje izbjegavati ovaj lijek – vidjeti dio „Trudnoća“.
- ako imate ozbiljnih problema s jetrom ili bubrezima.
- ako ne možete stvarati mokraću (anurija).
- ako je razina kalija u Vašoj krvi preniska unatoč liječenju.
- ako je razina natrija u Vašoj krvi preniska.
- ako je razina kalcija u Vašoj krvi previsoka.
- ako imate gicht (kristali mokraćne kiseline u zglobovima).
- ako uzimate ciklosporin (lijek koji se koristi u presađivanju radi sprječavanja odbacivanja organa ili za neka druga stanja, npr. reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis), itrakonazol (lijek koji se koristi u liječenju gljivičnih infekcija) ili kinidin (lijek koji se koristi za korekciju srčanog ritma).
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubreznu funkciju i liječite se bilo kojom od skupina lijekova navedenih u nastavku, koje se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima kao što je enalapril, lizinopril, ramipril ili
 - blokatorom angiotenzin II receptora, kao što je valsartan, telmisartan, irbesartan.
- ako je bolesnik mlađi od 2 godine.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, nemojte uzimati Rasilez HCT i obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Rasilez HCT:

- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja Rasilez HCT.
- ako imate oštećenu funkciju bubrega, Vaš će liječnik pažljivo razmotriti je li ovaj lijek primjeren za Vas i vjerojatno će Vas htjeti pozornije pratiti.
- ako Vam je presađen bubreg.
- ako imate probleme s jetrom.
- ako patite od srčanih problema.
- ako ste već imali angioedem (teškoće pri disanju ili gutanju, ili oticanje lica, šaka i stopala, očiju, usnica i/ili jezika). Ako se to dogodi, prestanite uzimati ovaj lijek i javite se svojem liječniku.
- ako imate šećernu bolest (povišena razina šećera u krvi).
- ako imate povišene razine kolesterola ili triglicerida u krvi.
- ako bolujete od bolesti zvane sistemski eritematozni lupus (također zvana „lupus“ ili „SLE“).
- ako patite od alergije ili astme.
- ako uzimate bilo koju od skupina lijekova navedenih u nastavku, koje se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima kao što je enalapril, lizinopril, ramipril ili
 - blokator angiotenzin II receptora, kao što je valsartan, telmisartan, irbesartan.
- ako ste na dijati s niskim sadržajem soli.

- ako imate znakove i simptome kao što su prekomjerna žeđ, suha usta, opća slabost, omamljenost, bolovi ili grčevi u mišićima, mučnina, povraćanje te nenormalno brzo lupanje srca što može ukazivati na prekomjerni učinak hidroklorotiazida.
- ako nakon sunčanja dobijete kožnu reakciju kao što je osip.
- ako osjetite smanjenje vida ili bol u oku. Ti simptomi mogli bi biti simptomi nakupljanja tekućine u vaskularnom sloju oka (koroidni izljev) ili povišenog tlaka u Vašem oku, koji se može pojaviti unutar nekoliko sati do tjedan dana nakon uzimanja lijeka Rasilez HCT. Ako se ne liječi, može dovesti do trajnog gubitka vida. Ako ste ranije imali alergiju na penicilin ili sulfonamid, možete biti izloženi većem riziku od razvoja ove bolesti.
- ako imate stenozu bubrežne arterije (suženje krvnih žila u jednome ili oba bubrega).
- ako imate ozbiljno kongestivno zatajenje srca (vrsta bolesti srca u kojoj srce ne može pumpati dovoljno krvi za opskrbu cijelog tijela).

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također dio „Nemojte uzimati Rasilez HCT“

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili možete postati) trudni. Rasilez HCT se ne preporučuje u ranoj trudnoći i ne smije se uzimati ako ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu ako se koristi u toj fazi (vidjeti dio „Trudnoća“).

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece mlađe od 2 godine. Ne bi se smio primjenjivati u djece u dobi od 2 do 6 godina i ne preporučuje se za primjenu u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina. To je zato što sigurnost i koristi ovog lijeka nisu poznati u ovoj populaciji.

Starije osobe

Uobičajena preporučena početna doza aliskirena u starijih bolesnika u dobi od 65 godina ili više iznosi 150 mg. U većine bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, doza aliskirena od 300 mg ne pokazuje nikakvu dodatnu korist u snižavanju krvnog tlaka u usporedbi s dozom od 150 mg.

Drugi lijekovi i Rasilez HCT

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate sljedeće lijekove:

- litij (lijek koji se koristi za liječenje nekih vrsta depresije).
- lijekove ili tvari koje povećavaju količinu kalija u Vašoj krvi. To uključuje nadomjestke kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij, lijekove koji štede kalij i heparin.
- lijekove koji mogu smanjiti količinu kalija u Vašoj krvi, kao što su diuretici (tablete za mokrenje), kortikosteroidi, laksativi, karbenoksolon, amfotericin ili penicilin G.
- lijekove koji mogu izazvati „*torsades de pointes*“ (nepravilni otkucaji srca), kao što su antiaritmici (lijekovi kojima se liječe srčani problemi) i neki antipsihotici.
- lijekove koji mogu smanjiti količinu natrija u Vašoj krvi, kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici (karbamazepin).
- lijekovi protiv bolova kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore).
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka, uključujući metildopu, blokator angiotenzin II receptora ili inhibitor angiotenzin – konvertirajućeg enzima, (vidjeti također dijelove „Nemojte uzimati Rasilez HCT“ i „Upozorenja i mjere opreza“).
- lijekove koji povisuju krvni tlak kao što su noradrenalin ili adrenalin.
- digoksin ili drugi glikozidi digitalisa (lijekovi koji se koriste za liječenje srčanih problema).
- vitamin D i kalcijeve soli.
- lijekove za liječenje šećerne bolesti (oralni lijekovi, poput metformina ili inzulina).
- lijekove koji mogu povisiti razinu šećera u krvi, kao što su beta-blokatori i diazoksidi.
- lijekove za liječenje gihta, kao što je alopurinol.

- antikolinergični lijekovi (lijekovi koji se koriste za liječenje raznih poremećaja, poput grčeva u probavnom sustavu, grča mokraćnog mjehura, astme, bolesti kretanja, grčeva mišića, Parkinsonove bolesti te kao pomoć uz anesteziju).
- amantadin (lijek za liječenje Parkinsonove bolesti, također se koristi za liječenje ili sprječavanje pojedinih bolesti uzrokovanih virusima).
- kolestiramin, kolestipol ili druge smole (tvari koje se uglavnom koriste za liječenje povišenih razina masnoća u krvi).
- citotoksični lijekovi (koriste se za liječenje raka), kao što su metotreksat ili ciklofosamid.
- mišićne relaksanse (lijekovi koji se koriste za opuštanje mišića tijekom operacija).
- alkohol, tablete za spavanje i anestetici (lijekovi koji bolesnicima omogućuju podvrgavanje kirurškim i drugim zahvatima).
- jodna kontrastna sredstva (sredstva koja se koriste za pretrage snimanjem).
- lijekove za liječenje artritisa.

Vaš liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza, ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- furosemid ili torasemid, lijekovi koji pripadaju skupini poznatoj kao diuretici ili tablete za izmokranje, koje se koriste za povećanje količine mokraće koju stvarate.
- neke lijekove koji se koriste za liječenje infekcija kao što su ketokonazol.
- verapamil, lijek kojim se snižava visoki krvni tlak, popravlja srčani ritam ili liječi anginu pektorisa.

Rasilez HCT s hranom i pićem

Ovaj lijek trebate uzimati ili s laganim obrokom ili bez obroka jednom na dan, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Izbjegavajte uzimanje ovog lijeka zajedno s voćnim sokovi/ili napitcima koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve), jer mogu dovesti do smanjenja djelotvornosti ovog lijeka.

Trudnoća

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni (pogledajte dio „Nemojte uzimati Rasilez HCT“). Ako zatrudnite dok uzimate ovaj lijek, odmah ga prekinite uzimati i posavjetujte se sa svojim liječnikom. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vas u pravilu savjetovati da prekinete uzimati ovaj lijek prije nego postanete trudni te će Vam savjetovati da uzmete drugi lijek umjesto ovog lijeka. Ne preporučuje za vrijeme trudnoće te se ne smije uzimati ako ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu ako se koristi nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate početi dojiti. Ovaj lijek se ne preporučuje majkama koje doje, a ako želite dojiti liječnik Vam može odabrati drugo liječenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Od ovog lijeka možete osjetiti omaglicu. Ako osjetite taj simptom, nemojte upravljati vozilima niti rukovati alatima ili strojevima.

Rasilez HCT sadrži laktozu i pšenični škrob (koji sadrži gluten)

Ovaj lijek sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži pšenični škrob. Pšenični škrob u ovom lijeku sadrži samo vrlo nisku razinu glutena i malo je vjerojatno da će uzrokovati probleme ako imate celijakiju. Jedna dozna jedinica ne sadrži više od 100 mikrograma glutena. Ako imate alergiju na pšenicu (što je stanje koje se razlikuje od celijakije), ne smijete uzimati ovaj lijek. Trebate se posavjetovati sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Rasilez HCT

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Rasilez HCT Vam je možda propisan jer prethodno liječenje s lijekom koji sadrži samo jednu od djelatnih tvari lijeka Rasilez HCT nije dovoljno snizilo krvni tlak. U tom slučaju će Vam liječnik objasniti kako se prebaciti s tog liječenja na Rasilez HCT.

Uobičajena doza Rasilez HCT-a je jedna tableta na dan. Učinak snižavanja krvnog tlaka prisutan je u unutar tjedan dana nakon početka liječenja.

Starije osobe

Uobičajena preporučena početna doza aliskirena u starijih bolesnika iznosi 150 mg. U većine bolesnika od 65 godina ili starijih, doza od 300 mg aliskirena ne pokazuje dodatnu korist u smanjenju krvnog tlaka u usporedbi s dozom od 150 mg.

Način primjene

Progutajte cijelu tabletu s nešto vode. Ovaj lijek trebate uzimati jednom na dan, uvijek sa hranom ili uvijek bez hrane, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Trebate uspostaviti pogodan dnevni raspored uzimanja lijeka na isti način svaki dan, u redovitim razmacima uzimajući u obzir vrijeme uzimanja obroka. Izbjegavajte uzimanje ovog lijeka zajedno s voćnim sokovi/ili napitcima koji sadrže biljne ekstrakte (uključujući biljne čajeve). Tijekom liječenja, liječnik može prilagoditi dozu zavisno od odgovora krvnog tlaka.

Ako uzmete više Rasilez HCT-a nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta ovog lijeka, odmah se obratite svom liječniku. Možda će Vam trebati liječnička pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Rasilez HCT

Ako zaboravite uzeti dozu ovog lijeka, uzmite ju čim se sjetite i zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako se sjetite zaboravljene doze tek idući dan, onda jednostavno u uobičajeno vrijeme uzmite sljedeću dozu. **Nemojte** uzeti dvostruku dozu (dvije tablete odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Rasilez HCT

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek čak i ako se osjećate dobro osim ako Vam tako ne kaže liječnik. Osobe koje imaju povišeni krvni tlak, često ne osjećaju nikakve znakove problema. Mnogi se mogu osjećati sasvim normalno. Vrlo je važno da uzimate ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik kako biste postigli najbolje rezultate i smanjili rizik od nuspojava. Ne propuštajte kontrole kod svojeg liječnika čak i ako se osjećate dobro.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Pojedine nuspojave mogu biti ozbiljne:

Nekoliko je bolesnika imalo ove ozbiljne nuspojave. **Ako se dogodi nešto od sljedećih nuspojava, odmah obavijestite svojeg liječnika:**

- Teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija), alergijske reakcije (preosjetljivost) i angioedem (čiji simptomi mogu uključivati teškoće pri disanju ili gutanju, osip, svrbež, koprivnjača ili oticanje lica, šaka i stopala, očiju, usnica i/ili jezika, omaglica). (rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Mučnina, gubitak apetita, tamno obojani urin ili žuto obojana koža i oči (znakovi poremećaja jetre) (*učestalost nepoznata: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka*).

Ostale nuspojave mogu uključivati:

Nije moguće isključiti nuspojave povezane s pojedinačnim sastojcima lijeka. Nuspojave koje su ranije zabilježene kod primjene neke od dvije djelatne tvari (aliskiren i hidroklorotiazid) lijeka Rasilez HCT navedene su u nastavku, a mogu se javiti kod primjene lijeka Rasilez HCT.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- niska razina kalija u krvi
- povišenje masnoća (lipida) u krvi

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- proljev
- bol u zglobovima (artralgija)
- povišena razina kalija u krvi
- omaglica
- visoka razina mokraćne kiseline u krvi
- niska razina magnezija u krvi
- niska razina natrija u krvi
- omaglica, nesvjestica pri ustajanju
- smanjen apetit
- mučnina i povraćanje
- osip praćen svrbežom i druge vrste osipa
- nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- snižen krvni tlak
- kožni osip (to može biti i znak alergijskih reakcija ili angioedema – pogledajte „Rijetke“ nuspojave u nastavku)
- problemi s bubrežima, uključujući akutno zatajenje bubrega (jako smanjeno izlučivanje mokraće)
- oticanje šaka, gležnjeva ili stopala (periferni edem)
- teške kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza i/ili reakcije sluznice usne šupljine- crvena koža, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili ustima, guljenje kože, vrućica)
- osjećaj lupanja srca
- kašalj
- svrbež
- osip praćen svrbežom (urtikarija)
- povišeni jetreni enzimi

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- povišena razina kreatinina u krvi
- crvena koža (eritem)
- niska razina krvnih pločica (ponekad s krvarenjem ili stvaranjem modrica ispod kože)
- visoka razina kalcija u krvi
- visoka razina šećera u krvi
- pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja
- tužno raspoloženje (depresija)
- poremećaji sna
- glavobolja
- trnci ili utrnulost
- poremećaj vida
- nepravilni otkucaji srca
- nelagoda u trbuhu

- zatvor
- poremećaj jetre koji može biti popraćen žutilom kože i očiju
- povećana osjetljivost kože na sunce
- šećer u mokraći

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- vrućica, grlobolja ili čirevi u ustima, češće infekcije (manjak ili niska razina bijelih krvnih stanica)
- blijeda koža, umor, nedostatak zraka, tamno obojana mokraća (hemolitička anemija)
- osip, svrbež, koprivnjača, teškoće pri disanju ili gutanju, omaglica (reakcije preosjetljivosti)
- smetenost, umor, grčevi i trzanje mišića, ubrzano disanje (hipokloremijska alkalozna)
- teškoće pri disanju s vrućicom, kašljem, zviždanjem u plućima, nedostatkom zraka (respiratorni distress uključujući pneumonitis i plućni edem)
- jaka bol u gornjem dijelu trbuha (pankreatitis)
- osip na licu, bol u zglobovima, poremećaj mišića, vrućica (eritematozni lupus)
- upala krvnih žila sa simptomima poput osipa, ljubičaste mrlje na koži, vrućica (vaskulitis)
- teška bolest kože koja uzrokuje osip, crvenu kožu, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili ustima, ljuštenje kože, vrućicu (toksična epidermalna nekroliza)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- rak kože i usana (nemelanomski rak kože)
- slabost
- stvaranje modrica i česte infekcije (aplastična anemija)
- smanjenje vida ili bol u Vašim očima uslijed visokog tlaka (mogući znaci nakupljanja tekućine u vaskularnom sloju oka (koroidni izljev) ili akutnoga glaukoma zatvorenog kuta)
- teška kožna bolest koja uzrokuje osip, crvenu kožu, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili ustima, ljuštenje kože, vrućica (multiformni eritem)
- grčevi u mišićima
- jako smanjeno mokrenje (mogući znakovi poremećaja bubrega ili zatajenja bubrega), slabost (astenija)
- vrućica
- omaglica uz osjećaj vrtnje
- nedostatak zraka

Ako je kod Vas bilo koja od ovih nuspojava jako izražena, obavijestite svojeg liječnika. Možda ćete morati prekinuti uzimanje Rasilez HCT-a.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rasilez HCT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti” i „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rasilez HCT sadrži

- Djelatne tvari su aliskiren i hidroklorotiazid.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

- Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida. Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, krospovidon vrste A, laktoza hidrat i pšenični škrob (vidjeti dio 2 pod „Rasilez HCT sadrži laktozu i pšenični škrob“), povidon K-30, magnezijev stearat, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, talk, hipromeloza supstitucijske vrste 2910 (3 mPa·s), makrogol 4000, titanijev dioksid (E171).

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete

- Jedna tableta sadrži 150 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida. Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, krospovidon vrste A, laktoza hidrat (vidjeti dio 2), pšenični škrob (vidjeti dio 2), povidon K-30, magnezijev stearat, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, talk, hipromeloza supstitucijske vrste 2910 (3 mPa·s), makrogol 400, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172).

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

- Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 12,5 mg hidroklorotiazida. Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, krospovidon vrste A, laktoza hidrat (vidjeti dio 2), pšenični škrob (vidjeti dio 2), povidon K-30, magnezijev stearat, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, talk, hipromeloza supstitucijske vrste 2910 (3 mPa·s), makrogol 4000, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172).

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

- Jedna tableta sadrži 300 mg aliskirena (u obliku aliskirenhemifumarata) i 25 mg hidroklorotiazida. Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, krospovidon vrste A, laktoza hidrat (vidjeti dio 2), pšenični škrob (vidjeti dio 2), povidon K-30, magnezijev stearat, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, talk, hipromeloza supstitucijske vrste 2910 (3 mPa·s), makrogol 4000, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172).

Kako Rasilez HCT izgleda i sadržaj pakiranja

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete su bijele, ovalne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „LCI“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmom obložene tablete su blijedo žute, ovalne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „CLL“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete su ljubičasto-bijele, ovalne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „CVI“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmom obložene tablete su svijetložute, ovalne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „CVV“ na jednoj i „NVR“ na drugoj strani.

PA/Al/PVC – Al blisteri

Pojedinačna pakiranja sadrže 7, 14, 28, 30, 50 ili 56 tableta.

Višestruka pakiranja sadrže 90 (3 pakiranja od 30), 98 (2 pakiranja od 49) ili 280 (20 pakiranja od 14) tableta.

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Al blisteri:

Pojedinačna pakiranja sadrže 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ili 98 tableta.

Pojedinačna pakiranja (perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze) sadrže 56 x 1 tabletu.

Višestruka pakiranja sadrže 280 (20 pakiranja od 14) tableta.

Višestruka pakiranja (perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze) sadrže 98 (2 pakiranja od 49 x 1) tableta.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja ili jačine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren