

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (in de vorm van hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 25 mg lactose (als monohydraat) en 24,5 mg tarwezetmeel.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (in de vorm van hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 50 mg lactose (als monohydraat) en 49 mg tarwezetmeel.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (in de vorm van hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 25 mg lactose (als monohydraat) en 24,5 mg tarwezetmeel.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (in de vorm van hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 50 mg lactose (als monohydraat) en 49 mg tarwezetmeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Witte, biconvexe, ovaalvormige, filmomhulde tablet, bedrukt met 'LCI' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, biconvexe, ovaalvormige, filmomhulde tablet, bedrukt met 'CLL' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Violet-witte, biconvexe, ovaalvormige, filmomhulde tablet, bedrukt met 'CVI' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, biconvexe, ovaalvormige, filmomhulde tablet, bedrukt met 'CVV' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Rasilez HCT is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren of hydrochloorthiazide alleen.

Rasilez HCT is geïndiceerd als substitutietherapie bij patiënten die voldoende onder controle zijn gebracht met het gelijktijdig gebruik van aliskiren en hydrochloorthiazide bij hetzelfde dosisniveau als dat van de combinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Rasilez HCT is één tablet per dag.

Het antihypertensieve effect wordt meestal binnen 1 week zichtbaar en het maximale effect wordt doorgaans binnen 4 weken waargenomen.

Dosering bij patiënten die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met monotherapie van aliskiren of hydrochloorthiazide

Een individuele dosistitratie met elk van de twee componenten kan aanbevolen worden alvorens over te schakelen op de vaste combinatie. Indien klinisch geïndiceerd, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie in overweging worden genomen.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren 150 mg of hydrochloorthiazide 12,5 mg alleen.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren 150 mg of hydrochloorthiazide 25 mg alleen of met Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren 300 mg of hydrochloorthiazide 12,5 mg alleen of met Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren 300 mg of hydrochloorthiazide 25 mg alleen of met Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg of Rasilez HCT 150 mg/25 mg.

Als de bloeddruk na een behandeling van 2-4 weken nog niet onder controle is, kan de dosis getitreerd worden tot maximaal Rasilez HCT 300 mg/25 mg per dag. De dosering moet per patiënt worden bepaald en aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Dosering als substitutietherapie

Gemakshalve kunnen patiënten die afzonderlijke tabletten van aliskiren en hydrochloorthiazide krijgen, overgeschakeld worden op een Rasilez HCT-tablet met een vaste combinatie die dezelfde dosis van de componenten bevat.

Speciale patiëntengroepen

Gestoorde nierfunctie

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is het gebruik van Rasilez HCT gecontra-indiceerd bij

patiënten met anurie en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gestoorde leverfunctie

Rasilez HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of bij patiënten met progressieve leverziekte. De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Ouderen (65 jaar of ouder)

De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rasilez HCT bij kinderen beneden de leeftijd van 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Rasilez HCT is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud. Rasilez HCT mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar vanwege een potentieel te hoge blootstelling aan aliskiren (zie rubrieken 4.3, 4.4, 5.2 en 5.3). De veiligheid en werkzaamheid van Rasilez HCT bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2. Het gebruik van Rasilez HCT wordt in deze patiëntengroep niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Rasilez HCT dient eenmaal per dag te worden ingenomen altijd met of altijd zonder voedsel, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Patiënten moeten een geschikt dagelijks schema opstellen voor de geneesmiddelinname en een vaste tijdsverhouding met de inname van voedsel onderhouden. Gelijktijdige inname met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere, van sulfonamide afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Anurie.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriëmie, hypercalciëmie, symptomatische hyperurikemie en refractaire hypokaliëmie.
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van Rasilez HCT met een angiotensineconverteerend enzymremmer (ACE-remmer) of een angiotensine II-receptorblokker (ARB) is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud (zie rubrieken 4.2 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasilez HCT worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) zijn gemeld bij gevoelige personen, vooral met combinaties van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkade van het RAAS door aliskiren met een ACE-remmer of een ARB te combineren wordt dan ook niet aanbevolen. Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

Hartfalen

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association (NYHA) functionele klasse III-IV) (zie rubriek 5.1). Rasilez HCT dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen omdat de klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beperkt zijn.

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met furosemide of torasemide (zie rubriek 4.5).

Risico op symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie kan optreden na het starten van een behandeling met Rasilez HCT in de volgende gevallen:

- Bij patiënten met aanzienlijke volumedepletie of bij patiënten met zoutdepletie (bijv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) of
- Gecombineerd gebruik van aliskiren met andere middelen die inwerken op het RAAS.

De volume- of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voordat Rasilez HCT wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Verstoorde elektrolytenbalans

De behandeling met Rasilez HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergerd. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt losing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Rasilez HCT gestopt worden totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is. Hoewel hypokaliëmie zich tijdens het gebruik van thiazidediuretica kan ontwikkelen, kan

een gelijktijdige behandeling met aliskiren de door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico van hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een hoge diurese hebben, bij patiënten met een onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Daarentegen, werden verhoogde kaliumspiegels in het serum waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Rasilez HCT, moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Er is geen bewijs dat Rasilez HCT door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een klein chloridetekort dat meestal niet behandeld hoeft te worden.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Thiaziden verminderen de calciumexcretie via de urine en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasilez HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasilez HCT moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijnierfunctie wordt getest.

Gestoorte nierfunctie en niertransplantatie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Rasilez HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten inclusief kalium, creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Rasilez HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie of anurie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Er is geen ervaring met de toediening van Rasilez HCT bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan. Rasilez HCT dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan omdat de klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beperkt zijn.

Voorzichtigheid is geboden wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die een verhoogd risico geven op nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was reversibel na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Gestoorte leverfunctie

Er zijn geen gegevens ter beschikking over het gebruik van Rasilez HCT bij patiënten met een

gestoorde leverfunctie. Rasilez HCT is gecontra-indiceerd bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of bij patiënten met progressieve leverziekte. De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Nierarteriestenose en renovasculaire hypertensie

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasilez HCT bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

In een post-autorisatie observationele studie is de gelijktijdige toediening van aliskiren met ACE-remmers of ARB's in verband gebracht met een verhoogd risico op angio-oedeem. Het mechanisme van dit effect is niet vastgesteld. In het algemeen wordt dubbele blokkade van het RAAS door aliskiren te combineren met een ACE-remmer of een ARB niet aanbevolen (zie de rubriek "Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)" hierboven alsmede rubrieken 4.5 en 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Rasilez HCT worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwellen van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide. Als er tekenen of klinische vermoedens zijn van systemische lupus erythematoses (SLE), moet onmiddellijk met Rasilez HCT worden gestopt en de

juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen.

Metabole en endocriene effecten

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol en triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosis van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn.

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Rasilez HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie (zie rubriek 4.3). Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur en het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasilez HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasilez HCT moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bij schildklierfunctie wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Rasilez HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair geslotenhoekglaucoom

Sulfonamide of van sulfonamide afgeleide geneesmiddelen kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken resulterend in choroïdale effusie met aandoening van het gezichtsveld, voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren of weken na de start van het geneesmiddel. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van de inname van het geneesmiddel. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening kan tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten, maar deze reacties komen meer voor bij patiënten met een allergie of bronchiaal astma.

Hulpstoffen

Rasilez HCT bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Rasilez HCT bevat tarwezetmeel. Het tarwezetmeel in dit geneesmiddel bevat slechts gluten in een zeer lage concentratie (minder dan 100 ppm) en het is zeer onwaarschijnlijk dat het problemen veroorzaakt bij coeliakie. Eén doseringseenheid bevat niet meer dan 100 microgram gluten. Bij een tarweallergie (anders dan coeliakie), mag dit geneesmiddel niet worden gebruikt. Raadpleeg de arts

voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt.

Pediatrische patiënten

Aliskiren is een *P-glycoproteïne*- (P-gp-) substraat en er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur P-gp-transportstelsel. De leeftijd waarop het transportstelsel matuur is, kan niet worden bepaald (zie rubrieken 5.2 en 5.3). Rasilez HCT is daarom gecontra-indiceerd bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud en het dient niet gebruikt te worden bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar (zie rubrieken 4.2 en 4.3). De veiligheid en werkzaamheid van aliskiren bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over interacties met Rasilez HCT

Geneesmiddelen die een invloed hebben op kaliumspiegels in serum

Het kalium-verlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door het kaliumsparende effect van aliskiren. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium kan naar verwachting echter worden versterkt door andere geneesmiddelen die verband houden met een kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, corticosteroiden, laxantia, adrenocorticotrop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuurderivaten). Daarentegen, het gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAID's of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als gelijktijdige toediening met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben

Een regelmatige controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen wanneer Rasilez HCT wordt toegediend met geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben (bv. digitalisglycosiden, anti-arrhythmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur, en niet-selectieve NSAID's

NSAID's kunnen het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. NSAID's kunnen ook het diuretische en antihypertensieve effect van hydrochloorthiazide verzwakken.

Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kunnen aliskiren en hydrochloorthiazide indien toegediend in combinatie met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijkheid acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van Rasilez HCT met een NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Andere antihypertensiva

Het antihypertensieve effect van Rasilez HCT kan versterkt worden bij het gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met andere hypertensieve middelen.

Aanvullende informatie over interacties van aliskiren

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Sterke P-gp-remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige dosis bij gezonde proefpersonen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde proefpersonen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en

5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp-remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

Vruchtensap en dranken die plantaardige extracten bevatten

Toediening van vruchtensap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Gelijktijdige toediening van sinaasappel- of appelsap met aliskiren 150 mg resulteerde respectievelijk in een daling van 62% van de AUC van aliskiren of in een daling van 63% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door bestanddelen van vruchtensap in het gastro-intestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient vruchtensap niet samen met Rasilez HCT te worden ingenomen. Het effect van dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) op de absorptie van aliskiren is niet onderzocht. In fruit, groenten en vele andere plantenproducten zijn echter alomtrentend bestanddelen aanwezig die potentieel de organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren kunnen remmen. Dranken die plantaardige extracten bevatten, waaronder kruidenthee, dienen daarom niet samen met Rasilez HCT ingenomen te worden.

Dubbele blokkade van het RAAS met aliskiren, ARB's of ACE-remmers

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARBs en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

P-gp-interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies (zie rubriek 5.2). Rifampicine, een P-gp-inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van aliskiren mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp-remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhoudingen kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp-remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties op de P-gp-plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

Matige P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% en 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed te worden verdragen in gecontroleerde klinische studies. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp-remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

Geneesmiddelen die invloed hebben op serumkaliumspiegels

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAID's of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica,

kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in serum leiden. Als comedicaatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht, wordt routinematig controle van de kaliumspiegels aanbevolen.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)

NSAID's kunnen het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren, indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van aliskiren met NSAID's met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Furosemide en torasemide

Gelijktijdige orale toediening van aliskiren met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van aliskiren, maar verminderde de blootstelling aan furosemide met 20-30% (het effect van aliskiren op furosemide bij intramusculaire of intraveneuze toediening werd niet onderzocht). Na meerdere innames van furosemide (60 mg/dag), gelijktijdig toegediend met aliskiren (300 mg/dag) bij patiënten met hartfalen, daalden de urinaire natriumexcretie en het urinevolume tijdens de eerste 4 uren met respectievelijk 31% en 24%, in vergelijking met furosemide alleen. Het gemiddelde gewicht van patiënten die gelijktijdig met furosemide en 300 mg aliskiren behandeld werden (84,6 kg), was hoger dan het gewicht van patiënten die met furosemide alleen behandeld werden (83,4 kg). Er werden geringere veranderingen van de farmacokinetiek en de werkzaamheid van furosemide waargenomen met aliskiren 150 mg/dag.

De beschikbare klinische gegevens toonden niet aan dat hogere doses torasemide werden gebruikt na gelijktijdige toediening met aliskiren. Het is bekend dat de renale excretie van torasemide wordt gemedieerd door organische anion-transporters (OAT's). Aliskiren wordt minimaal uitgescheiden via de nieren en slechts 0,6% van de aliskirendosis wordt teruggevonden in de urine na orale toediening (zie rubriek 5.2). Echter, aangezien is aangetoond dat aliskiren een substraat is voor het organische anion-transporterende polypeptide 1A2 (OATP1A2) (zie de rubriek "Organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-)remmers" hieronder), kan aliskiren potentieel de blootstelling aan torasemide in plasma verminderen door een interferentie met het absorptieproces.

Bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide of torasemide behandeld worden, wordt het daarom aanbevolen om de effecten van furosemide of torasemide te controleren wanneer een behandeling met furosemide, torasemide of met aliskiren wordt ingesteld of aangepast, om veranderingen in het extracellulaire vloeistofvolume en een mogelijke situatie van volumeoverbelasting te vermijden (zie rubriek 4.4).

Warfarine

De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Interacties met voedsel

Hoewel van maaltijden (met laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de absorptie van aliskiren aanzienlijk verminderen, is aangetoond dat de werkzaamheid van aliskiren gelijk is bij inname met een lichte maaltijd of zonder maaltijd (zie rubriek 4.2). De beschikbare klinische gegevens wijzen niet op een additief effect van verschillende soorten voedsel en/of drank, maar de mogelijkheid van verminderde biologische beschikbaarheid van aliskiren vanwege dit additief effect is niet onderzocht en kan daarom niet worden uitgesloten. Gelijktijdige toediening van aliskiren met vruchtensap of dranken met plantaardige extracten, waaronder kruidenthees, moet worden vermeden.

Farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen

Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.

Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van aliskiren. Wanneer

aliskiren met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{\max} van aliskiren met 50%. Gelijktijdige toediening van aliskiren had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door aliskiren.

CYP450-interacties

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450-iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450-enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450-iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4-remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-gp-referenties in rubriek 4.5).

P-gp-substraten of zwakke P-gp-remmers

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), stegen de steady-state AUC en C_{\max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van aliskiren. Inductoren van P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verminderen.

Organisch anion-transporterende polypeptide- (OATP-)remmers

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie de rubriek "Vruchtensap en dranken die plantaardige extracten bevatten" hierboven).

Aanvullende informatie over interacties van hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie vertonen met thiazidediuretica:

Lithium

De renale klaring van lithium wordt door thiaziden verminderd en daarom kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn bij gebruik van hydrochloorthiazide. De gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen. Als deze combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt aanbevolen de lithiumspiegel in serum tijdens gelijktijdig gebruik zorgvuldig te controleren.

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken

Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die *torsades de pointes* kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiarritmica en enkele antipsychotica.

Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden

Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)

Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

Digoxine of andere digitalisglycosiden

Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerkingen die digitalisgeïnduceerde hartritmestoornissen bevorderen.

Vitamine D en calciumzouten

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica)

Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn (zie rubriek 4.4). Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op melkzuuracidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide

Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht

Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoelighedsreacties op allopurinol verhogen.

Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden

De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica kunnen verminderen.

Amantadine

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.

Ionenwisselaarharsen

De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de dosis van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou mogelijk de kans op interactie echter kunnen verkleinen.

Cytotoxica

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

Alcohol, barbituraten of narcotica

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.

Methyldopa

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Contrastmiddelen op basis van jodium

In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodiumbevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden wanneer ze tijdens het tweede en derde trimester werden gebruikt. De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op vermindering van het plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een voordelig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen met uitzondering van zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kon worden toegepast.

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken met deze combinatie uitgevoerd en daarom dient Rasilez HCT niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte alternatieve behandeling overgeschakeld te worden. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet de behandeling met Rasilez HCT zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van Rasilez HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Rasilez HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rasilez HCT heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er rekening mee houden dat duizeligheid of sufheid af en toe kan optreden wanneer men met Rasilez HCT wordt behandeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Rasilez HCT is onderzocht bij meer dan 3.900 patiënten, waarvan er meer dan 700 langer dan 6 maanden en 190 langer dan 1 jaar zijn behandeld. De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met geslacht, leeftijd, BMI ('body mass index'), ras of etnische afkomst. De behandeling met Rasilez HCT gaf bij doses tot 300 mg/25 mg een totale incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar is met die van placebo. De meest voorkomende bijwerking waargenomen met Rasilez HCT is diarree. De bijwerkingen die eerder werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Rasilez HCT (aliskiren en hydrochloorthiazide) en die zijn opgenomen in de tabel met bijwerkingen kunnen optreden met Rasilez HCT.

Tabel met bijwerkingen

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. In de tabel hieronder zijn de bijwerkingen opgenomen die zijn waargenomen met Rasilez HCT of bij monotherapie met een of beide van de twee componenten. Voor bijwerkingen die zijn waargenomen met meer dan een component van een vaste-doseringscombinatie is de hoogste frequentie vermeld in onderstaande tabel.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Niet bekend	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Trombocytopenie, soms met purpura ^h
Zeer zelden	Agranulocytose ^h , beenmergdepressie ^h , hemolytische anemie ^h , leukopenie ^h
Niet bekend	Aplastische anemie ^h
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reacties ^a , overgevoeligheidsreacties ^{a,h}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hypokaliëmie ^h
Vaak	Hyperurikemie ^h , hypomagnesiëmie ^h
Zelden	Hypercalciëmie ^h , hyperglykemie ^h , verslechtering van de metabole toestand bij diabetes ^h
Zeer zelden	Hypochloremische alkalose ^h
Psychische stoornissen	
Zelden	Depressie ^h , slaapstoornissen ^h
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden	Hoofdpijn ^h , paresthesie ^h
Oogaandoeningen	
Zelden	Visusstoornis ^h
Niet bekend	Acuut geslotenhoekglaucoom ^h , choroïdale effusie ^h
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Niet bekend	Vertigo ^a

Hartaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid ^{a,h}
Soms	Hartkloppingen ^a , perifeer oedeem ^a
Zelden	Hartritmestoornissen ^h
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Orthostatische hypotensie ^h
Soms	Hypotensie ^{c,a}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hoesten ^a
Zeer zelden	Ademnood (inclusief pneumonitis en longoedeem) ^h
Niet bekend	Dyspneu ^a
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree ^{c,a,h} , verminderde eetlust ^h , misselijkheid en braken ^{ah}
Zelden	Abdominaal ongemak ^h , constipatie ^h
Zeer zelden	Pancreatitis ^h
Lever- en galaandoeningen	
Zelden	Intrahepatische cholestase ^h , geelzucht ^{a,h}
Niet bekend	Leverstoornis ^{a,*} , hepatitis ^a , leverfalen ^{a,**}
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Urticaria en andere vormen van huiduitslag ^{a,h}
Soms	Ernstige huidreacties bij geneesmiddelen (SCARs) inclusief Stevens-Johnsonsyndroom ^a , toxische epidermale necrolyse (TEN) ^a , orale mucosale reacties ^a , pruritus ^a
Zelden	Angioedeem ^a , erytheem ^a , fotosensitiviteitsreacties ^h
Zeer zelden	Cutane lupus erythematosusachtige reacties ^h , reactivatie van cutane lupus erythematosus ^h , necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse ^h
Niet bekend	Erythema multiforme ^h
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Arthralgie ^a
Niet bekend	Spierspasme ^h
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Acuut nierfalen ^{a,h} , renale disfunctie ^a
Niet bekend	Nierfunctiestoornis ^h
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Impotentie ^h
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Niet bekend	Asthenie ^h , pyrexie ^h
Onderzoeken	
Zeer vaak	Verhoogde cholesterol- en triglyceridenwaarden ^h
Vaak	Hyperkaliëmie ^a , hyponatriëmie ^{c, a, h}
Soms	Verhoogde leverenzymen ^a
Zelden	Verlaagd hemoglobinegehalte ^a , verlaagd hematocriet ^a , verhoogd creatininegehalte in het bloed ^a , glycosurie ^h

^c Bijwerking waargenomen bij Rasilez HCT

^a Bijwerking waargenomen bij monotherapie met aliskiren

^h Bijwerking waargenomen bij monotherapie met hydrochloorthiazide

* Geïsoleerde gevallen van leverstoornis met klinische symptomen en uit laboratoriumonderzoek verkregen bewijs van meer uitgesproken leverdisfunctie.

** Waaronder één geval van 'fulminant leverfalen' gerapporteerd in de postmarketingervaring, waarbij een causale relatie met aliskiren niet kan worden uitgesloten.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Diarree

Diarree is een dosisgebonden bijwerking van aliskiren. In gecontroleerde klinische studies was de

incidentie van diarree bij patiënten die met Rasilez HCT behandeld werden 1,3% vergeleken met 1,4% bij patiënten die met aliskiren of 1,9% bij patiënten die met hydrochloorthiazide werden behandeld.

Serumkalium

In een grote placebogecontroleerde klinische studie wogen bij vele patiënten de tegengestelde effecten van aliskiren (150 mg of 300 mg) en hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) op de kaliumspiegel in serum ongeveer tegen elkaar op. Bij andere patiënten kan een van de twee effecten overwegen. Bij patiënten die een risico lopen moet de kaliumspiegel in serum regelmatig op de aangewezen tijdstippen worden gecontroleerd om een mogelijke verstoorde elektrolytenbalans te kunnen detecteren (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Rasilez HCT kunnen bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet in klinische studies zijn waargenomen.

Aliskiren

Tijdens de behandeling met aliskiren traden anafylactische reacties en angio-oedeem op.

Bij gecontroleerde klinische studies kwamen angio-oedeem en overgevoelighedsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en kwam het met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevalen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (ACE-remmers of ARB's).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's.

Overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens postmarketing ervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoelighedsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwellen van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoelighedsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Hemoglobine en hematocriet

Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere middelen die een werking hebben op het renine-angiotensinesysteem, zoals ACE-remmers en ARB's.

Serumkalium

Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAID's. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van aliskiren is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, 8 weken durend onderzoek in 267 hypertensieve patiënten van 6 tot 17 jaar, waarvan de meesten met overgewicht/obesiteit, gevolgd door een extensie studie onder 208 patiënten die gedurende 52 weken behandeld werden. Een aanvullende 52 tot 104 weken durende niet-interventionele observationele uitbreidingsstudie bij 106 patiënten (geen toegediende onderzoeksbehandeling) werd uitgevoerd, met als doel de veiligheid op lange termijn te evalueren in termen van groei en ontwikkeling van kinderen van 6-17 jaar met (primaire of secundaire) hypertensie op baseline in de hoofdstudie, die eerder met aliskiren zijn behandeld.

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen waren in het algemeen gelijk aan die gezien bij hypertensieve volwassenen. Er werd geen algemene klinisch relevante negatieve impact waargenomen bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar na behandeling met aliskiren gedurende maximaal een jaar, gebaseerd op lichamelijke ontwikkeling, beoordeeld bij patiënten met primaire of secundaire hypertensie, en neurocognitieve ontwikkeling alleen beoordeeld bij patiënten met secundaire hypertensie (19 patiënten: 9 eerder behandeld met aliskiren en 10 eerder behandeld met enalapril). Zie rubriek 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2 voor informatie over gebruik bij kinderen.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is gedurende vele jaren veelvuldig voorgeschreven, vaker in hogere dosis dan die in Rasilez HCT. De bijwerkingen in de tabel hierboven, die zijn gemerkt met de referentie “h”, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met enkel thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratatie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (< 2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem; renineremmer, ATC-code: C09XA52

Rasilez HCT combineert twee antihypertensieve werkzame stoffen om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren behoort tot de klasse van directe renineremmers en hydrochloorthiazide tot de klasse van thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen met complementaire werkingsmechanismen geeft een additief antihypertensief effect waardoor de bloeddruk sterker daalt dan bij het gebruik van de afzonderlijke componenten.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAAS (angiotensin-converting-enzyme-remmers (ACE-remmers) en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van de effecten op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling (12 maanden) en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst.

Onderzoeken met een combinatie therapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine en de bètablokker atenolol. Deze combinaties waren werkzaam en werden goed verdragen.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doses en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met

150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten. In een samengevoegde analyse van de werkzaamheid- en veiligheidsgegevens uit klinische studies tot 12 maanden, was er geen statistisch significant verschil in bloeddrukverlaging tussen aliskiren 300 mg en aliskiren 150 mg bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).

Er is geen bewijs gevonden met betrekking tot hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel disfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodelering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie, en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervoegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. De uiteindelijke studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,097 in het voordeel van placebo (95,4% betrouwbaarheidsinterval: 0,987, 1,218, tweezijdig $p=0,0787$). Daarboven werd een verhoogd aantal bijwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo (38,2% versus 30,3%). Er was in het bijzonder een verhoogde incidentie van renale disfunctie (14,5% versus 12,4%), hyperkaliëmie (39,1% versus 29,0%), hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (19,9% versus 16,3%) en aangetoonde beroerte eindpunten (3,4% versus 2,7%). Er was een verhoogde incidentie van beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Aliskiren 150 mg (verhoogd tot 300 mg indien goed verdragen) toegevoegd aan de standaardtherapie werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 1.639 patiënten met een verminderde ejectiefraction die in het ziekenhuis verbleven voor een voorval van acuut hartfalen (NYHA Klasse III–IV) en hemodynamisch stabiel waren bij baseline. Het primaire eindpunt was overlijden door cardiovasculaire oorzaak of re-hospitalisatie door hartfalen binnen 6 maanden; secundaire eindpunten werden binnen 12 maanden geëvalueerd.

De studie toonde geen voordeel aan van aliskiren wanneer toegediend in aanvulling op de standaard behandeling voor acuut hartfalen en een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met diabetes mellitus. Studieresultaten toonden een niet-significant effect aan van aliskiren met een hazard ratio van 0,92 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren versus placebo). Verschillende behandelingseffecten van aliskiren werden gemeld voor algemene mortaliteit binnen 12 maanden, afhankelijk van de status van de diabetes mellitus. In de subgroep van patiënten met diabetes mellitus was de hazard ratio 1,64 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,15-2,33), terwijl de hazard ratio in de subgroep van patiënten zonder diabetes 0,69 was, in het voordeel van aliskiren (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,50-0,94); p -waarde voor interactie = 0,0003. Een verhoogde incidentie van hyperkaliëmie (20,9% versus 17,5%), gestoorde nierfunctie/nierfalen (16,6% versus 12,1%) en hypotensie (17,1% versus 12,6%) werden gemeld in de aliskiren-groep in

vergelijking met placebo en was hoger bij de patiënten met diabetes.

Aliskiren werd onderzocht voor cardiovasculair mortaliteit- en morbiditeitsvoordeel in een dubbelblind actiefgecontroleerd onderzoek bij 7.064 patiënten met chronisch hartfalen en verminderde linker ventrikelejectiefraction, waarvan 62% een geschiedenis van hypertensie had. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculair overlijden en eerste ziekenhuisopname voor hartfalen.

In deze studie werd aliskiren bij een doeldosering van 300 mg vergeleken met enalapril bij een doeldosering van 20 mg wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een betablokker (en een mineraalcorticoïde receptorantagonist bij 37% van de patiënten) en een diureticum wanneer nodig. De studie onderzocht ook de combinatie van aliskiren en enalapril. De gemiddelde duur van de follow-up was 3,5 jaar. De definitieve studieresultaten toonden niet statistisch aan dat aliskiren niet-inferieur was aan enalapril op het primaire eindpunt. Er was echter in wezen geen verschil in de waargenomen incidentie tussen aliskiren en enalapril (hazard ratio van 0,99 met 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,90-1,10). Er was geen significant voordeel van het toevoegen van aliskiren aan enalapril (primaire eindpunt: hazard ratio van 0,93 met 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,85-1,03; $p = 0,1724$, combinatie versus enalapril). De effecten van de behandeling waren vergelijkbaar bij patiënten met diabetes en met nierinsufficiëntie. De incidentie van vastgestelde beroerte was niet significant verschillend tussen de aliskiren- en enalaprilgroepen (4,4% versus 4,0%; HR 1,12, 95% BI 0,848, 1,485) of tussen de combinatie- en enalaprilgroepen (3,7% versus 4,0%, HR 0,93, 95% BI 0,697, 1,251). De incidentie van bijwerkingen was meestal hoger bij patiënten met diabetes, of met een GFR <60 ml/min/1,73 m², of met een leeftijd van ≥ 65 jaar. Er was echter geen verschil tussen patiënten behandeld met aliskiren en patiënten behandeld met enalapril.

De incidentie van bepaalde bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de aliskiren- en enalaprilgroepen, terwijl er een verhoogde incidentie van bijwerkingen was bij de combinatie van aliskiren en enalapril: hyperkaliëmie (21,4%, 13,2% en 15,9% voor respectievelijk combinatie, aliskiren en enalapril); nierfunctiestoornis/nierfalen (23,2%, 17,4% en 18,7%) en aan hypotensie gerelateerde gebeurtenissen (27,0%, 22,3% en 22,4%).

Er was een statistisch significante toename van de incidentie van syncope bij de combinatie van aliskiren en enalapril vergeleken met enalapril in de totale populatie (4,2% versus 2,8%; RR 1,51, 95% BI 1,11-2,05) en in het algemeen in de subgroepen NYHA I/II (4,8% versus 3,0%; RR 1,62, 95% BI 1,14-2,29).

De incidentie van atriale fibrillatie was respectievelijk 11,1%, 13,3% en 11,0% in de combinatie-, de aliskiren- en de enalaprilgroep.

Statistisch significant hogere incidenties voor het optreden van hartfalen en ischemische beroerte werden ook gevonden voor aliskiren in vergelijking met enalapril bij patiënten met NYHA I/II met hypertensie, en bij het optreden van chronisch hartfalen en ventriculaire extrasystole bij patiënten met NYHA III/IV met hypertensie. Voor de combinatie van aliskiren en enalapril waren er statistisch significante verschillen in de snelheid van instabiele angina pectoris in vergelijking met enalapril.

Er werden geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid of veiligheidsresultaten waargenomen in de subpopulatie van oudere patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en chronisch hartfalen klasse I-II in vergelijking met de totale studiepopulatie.

Hydrochloorthiazide

De plaats waar thiazidediuretica werken is hoofdzakelijk in de distale niertubulus. Het is aangetoond dat er in de bijnierschors een receptor met hoge affiniteit aanwezig is als belangrijkste bindingsplaats voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in de distale niertubulus. Het werkingsmechanisme van thiaziden gebeurt door remming van de Na⁺Cl⁻-symporter door te concurreren voor de Cl⁻-plaats, waardoor de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden: rechtstreeks de uitscheiding van natrium en chloride verhogen tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met

een daaruit volgende verhoging van de plasmarenineactiviteit, aldosteronsecretie en kaliumverlies via de urine, en een verlaging van de kaliumspiegel in serum.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

Aliskiren/hydrochloorthiazide

In klinische studies kregen meer dan 3.900 hypertensieve patiënten Rasilez HCT eenmaal daags.

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van Rasilez HCT tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval. Het antihypertensieve effect wordt voornamelijk binnen 1 week zichtbaar en het maximale effect wordt doorgaans binnen 4 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Het antihypertensieve effect van een enkele dosis van de combinatie hield 24 uur aan. Na stopzetting van de behandeling met aliskiren (aliskiren met of zonder toevoeging van hydrochloorthiazide) keerde de bloeddruk geleidelijk (3-4 weken) terug naar de uitgangswaarden; er was geen bewijs voor een reboundeffect.

In een placebogecontroleerd onderzoek met 2.762 hypertensieve patiënten met een diastolische bloeddruk van ≥ 95 mmHg en < 110 mmHg (gemiddelde bloeddruk bij aanvang 153,6/99,2 mmHg) werd Rasilez HCT bestudeerd. Bij dit onderzoek leidde Rasilez HCT bij doses van 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg tot dosisafhankelijke bloeddrukdalingen (systolisch/diastolisch) van respectievelijk 17,6/11,9 mmHg tot 21,2/14,3 mmHg ten opzichte van 7,5/6,9 mmHg met placebo. De grotere bloeddrukdalingen met deze combinatiedoses waren ook significant groter dan de respectieve doses van aliskiren en hydrochloorthiazide wanneer deze alleen werden gebruikt. De combinatie van aliskiren en hydrochloorthiazide neutraliseerde de reactieve stijging van PRA als gevolg van hydrochloorthiazide.

Wanneer Rasilez HCT werd toegediend bij hypertensieve patiënten met een uitgesproken verhoogde bloeddruk (systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg) vertoonde Rasilez HCT bij doses van 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg toegediend zonder optitratie van de monotherapie significant grotere percentages voor het onder controle brengen van de systolische/diastolische bloeddruk ($< 140/90$ mmHg) ten opzichte van de respectieve monotherapieën. Bij deze populatie leidde Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg tot een dosisafhankelijke daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 20,6/12,4 mmHg tot 24,8/14,5 mmHg die significant waren ten opzichte van de respectieve monotherapieën. De veiligheid van de combinatietherapie was vergelijkbaar met die van de respectieve monotherapieën, ongeacht de ernst van de hypertensie of de aan- of afwezigheid van een bijkomend cardiovasculair risico. Bij de combinatietherapie traden hypotensie en aanverwante bijwerkingen soms op, zonder verhoogde incidentie bij oudere patiënten.

Bij een onderzoek met 880 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op een behandeling met aliskiren 300 mg leidde de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 15,8/11,0 mmHg, een

daling die significant was ten opzichte van de monotherapie met aliskiren 300 mg. Bij een onderzoek met 722 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op een behandeling met hydrochloorthiazide 25 mg leidde de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 16,78/10,7 mmHg, een daling die significant was ten opzichte van de monotherapie met hydrochloorthiazide 25 mg.

Bij een andere klinische studie werden ook de werkzaamheid en veiligheid van Rasilez HCT beoordeeld bij 489 obese hypertensieve patiënten die niet reageerden op hydrochloorthiazide 25 mg (aanvangswaarde voor systolische/diastolische bloeddruk 149,4/96,8 mmHg). Bij deze moeilijk te behandelen populatie leidde Rasilez HCT tot een bloeddrukdaling (systolische/diastolische) van 15,8/11,9 mmHg ten opzichte van 15,4/11,3 mmHg voor irbesartan/hydrochloorthiazide, 13,6/10,3 mmHg voor amlodipine/hydrochloorthiazide en 8,6/7,9 mmHg voor een monotherapie met hydrochloorthiazide, waarbij de veiligheid vergelijkbaar was met die van de monotherapie met hydrochloorthiazide.

Bij een onderzoek met 183 gerandomiseerde patiënten met ernstige hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 105 en < 120 mmHg) bleek een behandelingsschema met aliskiren en een eventuele toevoeging van hydrochloorthiazide 25 mg veilig en werkzaam te zijn bij het verlagen van de bloeddruk.

Pediatrische patiënten

In een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, 8 weken durende studie met aliskiren als monotherapie (3 dosisgroepen volgens gewichtscategorie ≥ 20 kg tot < 50 kg; ≥ 50 kg tot < 80 kg; ≥ 80 kg tot ≤ 150 kg]: lage 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg], middelhoge 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg] en hoge dosis 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], met een ruime dosisverhouding tussen de groepen met een lage, middelhoge en hoge dosis [1:6:24]) bij 267 pediatrische hypertensieve patiënten van 6 tot 17 jaar, meestal met overgewicht/obesitas, verlaagde aliskiren op dosisafhankelijke wijze de ambulante en in de praktijk gemeten bloeddruk gedurende de initiële 4 weken durende dosisbepalende fase van de studie (fase 1). In de daaropvolgende 4 weken durende gerandomiseerde terugtrekkingsfase van de studie (fase 2), overlapt het effect van aliskiren echter de effecten die werden waargenomen bij patiënten die in alle dosisgroepen op placebo waren overgestapt (lage, $p = 0,8894$; middelhoog, $p = 0,9511$; hoge, $p = 0,0563$). De gemiddelde verschillen tussen aliskiren en placebo voor de groepen met de lage en middelhoge dosis waren $< 0,2$ mmHg. De behandeling met aliskiren werd in deze studie goed verdragen.

Deze studie werd uitgebreid met een dubbelblinde, gerandomiseerde, 52 weken durende studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van aliskiren te evalueren in vergelijking met enalapril bij 208 pediatrische hypertensieve patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar (bij de baseline in de vorige studie). De startdosis in elke groep werd toegewezen afhankelijk van het gewicht met drie groepen: ≥ 20 tot < 50 kg, ≥ 50 tot < 80 kg en ≥ 80 tot ≤ 150 kg. De startdoses voor aliskiren waren respectievelijk 37,5/75/150 mg in de groepen met laag, middelhoog en hoog gewicht. De startdoses voor enalapril waren respectievelijk 2,5/5/10 mg in de groepen met laag, middelhoog en hoog gewicht. Optionele titratie van de respectievelijke doses van het onderzoeksgeneesmiddel tot op het volgende hogere op gewicht gebaseerde dosisniveau was mogelijk door de dosis van elk van de twee toegestane dosistitraties te verdubbelen tot maximaal 600 mg (hoogste bestudeerde dosis bij volwassenen) voor aliskiren en 40 mg voor enalapril in de gewichtsgroep van ≥ 80 tot ≤ 150 kg, indien medisch noodzakelijk om de gemiddelde systolische bloeddruk in zittende positie onder controle te brengen (m.a.w. gzSBD moet minder zijn dan het 90e percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte). Over het algemeen was de gemiddelde leeftijd van de patiënten 11,8 jaar, met 48,6% van de patiënten in de leeftijdsgroep 6-11 jaar en 51,4% in de leeftijdsgroep 12-17 jaar. Het gemiddelde gewicht was 68,0 kg, met 57,7% van de patiënten met een BMI groter dan of gelijk aan het 95e percentiel voor leeftijd en geslacht. Aan het einde van deze uitbreidingsstudie waren de veranderingen in gzSBD ten opzichte van de uitgangswaarde met aliskiren vergelijkbaar met die met enalapril (-7,63 mmHg versus -7,94 mmHg) in de volledige analyseset. De significantie van de niet-inferioriteitstests bleef echter niet gehandhaafd wanneer de analyse werd uitgevoerd op de per-protocolset waarin de kleinste kwadratische gemiddelde verandering in gzSBD ten opzichte van de uitgangswaarde -7,84 mmHg was

met aliskiren en -9,04 mmHg met enalapril. Bovendien kan, vanwege de mogelijkheid van opwaartse titratie indien medisch noodzakelijk om de gzSBD te reguleren, geen conclusie worden getrokken over de geschikte dosering van aliskiren bij patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar.

Na de eerste 52 weken durende uitbreidingsstudie werden in aanmerking komende mannelijke en vrouwelijke pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar met primaire of secundaire hypertensie ingeschreven in een niet-interventionele observationele uitbreidingsstudie zonder behandeling van 52 tot 104 weken, om de groei en ontwikkeling op lange termijn te evalueren, door middel van lengte- en gewichtsmeting, met toegevoegde neurocognitieve en nierfunctie-evaluaties als opvolgingsmetingen, die alleen worden uitgevoerd bij patiënten met secundaire hypertensie (19 patiënten: 9 eerder behandeld met aliskiren en 10 eerder behandeld met enalapril).

Er waren geen statistisch significante verschillen in de gemiddelde veranderingen in gewicht, lengte of BMI tussen de behandelingsgroepen van baseline tot het langetermijnbezoek 18 (week 104) (primaire analyse).

Bij patiënten waren er na 104 weken (op langetermijnbezoek 19 [week 156]) volgens de kleinste-kwadratenmethode gemiddelde afnames ten opzichte van de baseline in gewicht en BMI in beide behandelingsgroepen, met een iets grotere afname in de aliskiren-behandelingsgroep in vergelijking met de enalapril-behandelingsgroep.

Er was volgens de kleinste-kwadratenmethode een grotere gemiddelde toename ten opzichte van de baseline in de lengte na 104 weken (op langetermijnbezoek 19 [week 156], patiënten met secundaire hypertensie), in vergelijking met de toename die werd waargenomen na 52 weken (op langetermijnbezoek 18 [week 104], patiënten met primaire hypertensie), die bij deze groeiende pediatrische patiënten wordt verwacht.

De resultaten van de neurocognitieve beoordelingen toonden enkele verbeteringen in de meeste testscores, zonder significant verschil tussen de behandelingsgroepen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rasilez HCT in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de C_{max} met 76% en de $AUC_{0-\tau}$ met 67% bij hypertensieve patiënten. De werkzaamheid van aliskiren was echter gelijk bij inname met een lichte maaltijd of in nuchtere toestand. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal dagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Transporters

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galsecretie van aliskiren in preklinische studies.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (terugwinning van orale radioactieve dosis = 91%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding enigszins meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van dosisproportionaliteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische studie met behandeling met aliskiren bij 39 pediatrie patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met een dagelijkse dosis van 2 mg/kg of 6 mg/kg aliskiren toegediend als korrels (3,125 mg/tablet), waren de farmacokinetische parameters gelijk aan die bij volwassenen. De resultaten van deze studie hebben niet aangetoond dat leeftijd, gewicht of geslacht een significant effect hebben op de systemische blootstelling aan aliskiren (zie rubriek 4.2).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, 8 weken durend onderzoek met aliskiren monotherapie bij 267 pediatrie hypertensieve patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar, waarvan de meeste met overgewicht/obesiteit, waren de dalconcentraties van aliskiren bij vasten op dag 28 vergelijkbaar met die waargenomen in andere onderzoeken bij zowel volwassenen als kinderen waarbij vergelijkbare aliskiren doses werden gebruikt.

Resultaten van een *in vitro* humaan weefselonderzoek naar MDR1 wezen op een leeftijds- en weefselafhankelijk patroon van MDR1-(P-gp-) transporter maturatie. Een hoge interindividuele variabiliteit van mRNA-expressieniveaus werd waargenomen (tot 600-voudig). In de lever was mRNA-expressie van MDR1 statistisch significant lager bij monsters van foetussen, neonaten en kinderen tot en met 23 maanden.

De leeftijd waarop het transportsysteem matuur is, kan niet worden bepaald. Er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur MDR1-(P-gp-)systeem (zie de rubriek "Transporters" hierboven en rubrieken 4.2, 4.4 en 5.3).

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis is de absorptie van hydrochloorthiazide snel (T_{max} ongeveer 2 u). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosisproportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide in erythrocyten, waarbij het niveau ongeveer 3 maal hoger ligt dan in plasma.

Biotransformatie en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt vooral in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van

de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Aliskiren/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Rasilez HCT-tabletten wordt de mediane piekplasmaconcentratie binnen 1 uur bereikt voor aliskiren en na 2,5 uur voor hydrochloorthiazide.

De snelheid en mate van absorptie van Rasilez HCT stemmen overeen met de biologische beschikbaarheid van aliskiren en hydrochloorthiazide wanneer ze als afzonderlijke monotherapieën worden gegeven. Voor Rasilez HCT is een vergelijkbaar voedsel-effect waargenomen als voor de afzonderlijke monotherapieën.

Karakteristieken bij patiënten

Rasilez HCT bleek effectief te zijn als antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De farmacokinetiek van aliskiren wordt niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot matige leveraandoening. Dientengevolge hoeft de aanvangsdosis van Rasilez HCT niet te worden aangepast bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie die met Rasilez HCT worden behandeld. Het gebruik van Rasilez HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingsnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen.

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Een aanpassing van de aanvangsdosis van Rasilez HCT is niet vereist voor oudere patiënten. Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over Rasilez HCT beschikbaar voor de pediatrische populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische veiligheidsonderzoeken met aliskiren toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke (gastro-intestinaal kanaal) irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecumadenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant.

Ondanks het bekende plaatselijke (gastro-intestinaal kanaal) irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en *in vivo* mutageniciteitsstudies.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofocetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Preklinische beoordelingen ter ondersteuning van de toediening van hydrochloorthiazide bij de mens omvatten *in vitro* genotoxiciteitstests, reproductietoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren. Er zijn uitvoerige klinische gegevens beschikbaar voor hydrochloorthiazide en deze worden in de relevante rubrieken vermeld.

De bevindingen die in de 2 en 13 weken durende toxiciteitsonderzoeken zijn waargenomen, kwamen overeen met deze die eerder waren waargenomen met monotherapie van aliskiren of hydrochloorthiazide. Er werden geen nieuwe of onverwachte bevindingen waargenomen die relevant zijn voor gebruik bij mensen. Verhoogde cellulaire vacuolenvorming van de zona glomerulosa van de bijnier werd waargenomen tijdens een 13-weeken toxiciteitsstudie bij ratten. Deze bevinding werd waargenomen bij dieren die met hydrochloorthiazide werden behandeld, maar niet bij dieren die aliskiren alleen of de drager ervan kregen. Er was geen bewijs dat deze bevinding werd versterkt door de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide omdat dit enkel met een minimale ernst zichtbaar was bij alle dieren.

Juveniele dierstudies

In een juveniele toxiciteitsstudie bij 8 dagen oude ratten, werd aliskiren toediening van 100 mg/kg/dag en 300 mg/kg/dag (2,3 en 6,8 keer de maximaal aanbevolen humane dosis) geassocieerd met hoge mortaliteit en ernstige morbiditeit. In een andere juveniele toxiciteitsstudie bij 14 dagen oude ratten werd aliskiren toediening van 300 mg/kg/dag (8,5 keer de maximaal aanbevolen humane dosis) geassocieerd met vertraagde mortaliteit. De systemische blootstelling aan aliskiren bij 8 dagen oude ratten was > 400-voudig hoger dan bij volwassen ratten. De resultaten van een mechanistische studie lieten zien dat de MDR1 (P-gp) genexpressie bij jonge ratten significant lager was in vergelijking tot volwassen ratten. De verhoogde blootstelling aan aliskiren bij jonge ratten lijkt vooral toe te schrijven aan een gebrek van rijping van P-gp in het gastro-intestinaal kanaal. Er is daarom een potentieel voor overmatige blootstelling aan aliskiren bij pediatrie patiënten met een onvolgroeid MDR1 efflux systeem (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Crospovidon, type A
Lactosemonohydraat
Tarwezetmeel
Povidon, K-30
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk

Omhulling:

Talk
Hypromellose substitutietype 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
Titaandioxide (E171)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Crospovidon, type A
Lactosemonohydraat
Tarwezetmeel
Povidon, K-30
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk

Omhulling:

Talk
Hypromellose substitutietype 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Crospovidon, type A
Lactosemonohydraat
Tarwezetmeel
Povidon, K-30
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk

Omhuiling:

Talk
Hypromellose substitutietype 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Crospovidon, type A
Lactosemonohydraat
Tarwezetmeel
Povidon, K-30
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk

Omhuiling:

Talk
Hypromellose substitutietype 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/Alu/PVC-Alu blisterverpakkingen:

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50 of 56 tabletten.

Multiverpakkingen met 90 (3 verpakkingen van 30), 98 (2 verpakkingen van 49) of 280 (20 verpakkingen van 14) tabletten.

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) –Alu blisterverpakkingen:

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 of 98 tabletten.

Enkelstuksverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 56 x 1 tablet.

Multiverpakkingen met 280 (20 verpakkingen van 14) tabletten.

Multiverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of doseringen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
EU/1/08/491/001-020

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
EU/1/08/491/021-040

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
EU/1/08/491/041-060

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
EU/1/08/491/061-080

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2009
Datum van laatste verlenging: 27 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

BLISTERVERPAKKING (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Noden Pharma DAC

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.
49 x 1 filmomhulde tablet. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)
98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49x1)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.
90 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.
98 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/009	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)
EU/1/08/491/007	90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30)
EU/1/08/491/008	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/019	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49 x 1)
EU/1/08/491/020	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/008	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49)
EU/1/08/491/009	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)
EU/1/08/491/007	90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

BLISTERVERPAKKING (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Noden Pharma DAC

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.
98 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.
90 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.
98 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/029	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)
EU/1/08/491/027	90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30)
EU/1/08/491/028	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiters voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/039	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49x1)
EU/1/08/491/040	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/028	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49)
EU/1/08/491/029	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)
EU/1/08/491/027	90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

BLISTERVERPAKKING (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Noden Pharma DAC

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.
98 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)
98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49 x 1)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet apart verkocht worden.
90 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.
98 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/049	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)
EU/1/08/491/047	90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30)
EU/1/08/491/048	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/059	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49 x 1)
EU/1/08/491/060	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/048	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49)
EU/1/08/491/049	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)
EU/1/08/491/047	90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/ hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/070	7 filmomhulde tabletten
EU/1/08/491/071	14 filmomhulde tabletten
EU/1/08/491/072	28 filmomhulde tabletten
EU/1/08/491/073	30 filmomhulde tabletten
EU/1/08/491/074	50 filmomhulde tabletten
EU/1/08/491/075	56 filmomhulde tabletten
EU/1/08/491/076	56 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/08/491/077	90 filmomhulde tabletten
EU/1/08/491/078	98 filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

BLISTERVERPAKKING (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Noden Pharma DAC

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.
98 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)
98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49 x 1)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.
90 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.
98 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/069	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)
EU/1/08/491/067	90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30)
EU/1/08/491/068	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/079	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49 x 1)
EU/1/08/491/080	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/491/068	98 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 49)
EU/1/08/491/069	280 filmomhulde tabletten (20 verpakkingen van 14)
EU/1/08/491/067	90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Aliskiren/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rasilez HCT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Rasilez HCT niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u Rasilez HCT in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Rasilez HCT?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rasilez HCT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Rasilez HCT?

Dit geneesmiddel bevat twee werkzame bestanddelen, genaamd aliskiren en hydrochloorthiazide. Beide werkzame bestanddelen helpen om een hoge bloeddruk (hypertensie) te reguleren.

Aliskiren is een renineremmer. Het vermindert het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen, waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten verwijden waardoor de bloeddruk daalt.

Hydrochloorthiazide behoort tot een geneesmiddelenklasse die thiazidediuretica wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Dit helpt om hoge bloeddruk bij volwassen patiënten te verlagen. Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen bij volwassen patiënten. Het wordt gebruikt bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren of hydrochloorthiazide alleen. Het kan ook worden gebruikt bij patiënten bij wie de bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met aliskiren en hydrochloorthiazide ingenomen als aparte tabletten ter vervanging van dezelfde dosis van de twee actieve stoffen.

2. Wanneer mag u Rasilez HCT niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor aliskiren of hydrochloorthiazide, van sulfonamiden afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen die worden gebruikt om borst- of urineweginfecties te behandelen) of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u de volgende vormen van angio-oedeem hebt gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, de handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt;
 - erfelijk angio-oedeem;
 - angio-oedeem zonder enige bekende oorzaak;
- u bent meer dan 3 maanden zwanger. Dit geneesmiddel wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie rubriek “Zwangerschap”;
- u hebt ernstige lever- of nierproblemen;
- u kunt niet plassen (anurie);
- het kaliumgehalte in uw bloed is te laag ondanks behandeling;
- het natriumgehalte in uw bloed is te laag;
- het calciumgehalte in uw bloed is te hoog;
- u hebt jicht (urinezuurkristallen in de gewrichten);
- als u ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bijv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis), itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen), of kinidine (een geneesmiddel om het hartritme te verbeteren) gebruikt;
- als u diabetes heeft of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een van de volgende groepen geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een angiotensineconverterend enzymremmer zoals enalapril, lisinopril, ramipril of
 - een angiotensine II-receptorantagonist zoals valsartan, telmisartan, irbesartan.
- als de patiënt jonger is dan 2 jaar oud.

Als een van bovenstaande op u van toepassing is, neem dan geen Rasilez HCT in en raadpleeg uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u huidkanker heeft gehad of als u tijdens de behandeling een verdachte huidafwijking krijgt. Behandeling met hydrochloorthiazide, vooral langdurig gebruik met hoge doses, kan het risico op sommige soorten huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker) vergroten. Bescherm uw huid tegen blootstelling aan de zon en uv-stralen terwijl u dit middel gebruikt.
- als u een gestoorde nierfunctie hebt zal uw arts zorgvuldig overwegen of dit geneesmiddel geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren;
- als u een niertransplantaat hebt gehad;
- als u leverproblemen hebt;
- als u hartproblemen hebt;
- als u reeds angio-oedeem hebt gehad (moeilijkheden om te ademen of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit gebeurt, stop dan de inname van dit geneesmiddel en neem contact op met uw arts;
- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) hebt;
- als u hoge waarden van cholesterol of vetten in uw bloed hebt;
- als u lijdt aan een ziekte die lupus erythematoses wordt genoemd (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd);
- als u lijdt aan allergie of astma;
- als u een van de volgende groepen geneesmiddelen neemt die ingenomen worden om hoge

bloeddruk te behandelen:

- een angiotensineconverteerend enzymremmer zoals enalapril, lisinopril, ramipril of
- een angiotensine II-receptorantagonist zoals valsartan, telmisartan, irbesartan.
- als u op een zoutarm dieet staat;
- als u tekenen en symptomen zoals abnormale dorst, droge mond, algehele zwakte, slaperigheid, spierpijn of krampen, misselijkheid, overgeven of een uitzonderlijk snelle hartslag hebt die kunnen duiden op een overmatig effect van hydrochloorthiazide;
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest;
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van vochtophoping in de laag met bloedvaten van het oog (choroïdale effusie) of een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren of een week na inname van dit middel. Dit kan tot blijvend verlies van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld. Als u in het verleden allergisch bent geweest voor penicilline of sulfonamide, kunt u meer risico lopen om dit te ontwikkelen.
- als u een stenose hebt van een renale arterie (een vernauwing van bloedvaten naar één of beide nieren);
- als u ernstig congestief hartfalen hebt (een aandoening van het hart waarbij het hart niet voldoende bloed kan rondpompen in het lichaam).

Uw arts zal regelmatig uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Rasilez HCT wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap”).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij baby's vanaf de geboorte tot jonger dan 6 jaar oud en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar. De reden hiervoor is dat de veiligheid en voordelen van dit geneesmiddel niet bekend zijn in deze populatie.

Ouderen

De gebruikelijke aanbevolen startdosis van aliskiren bij oudere patiënten van 65 jaar of ouder is 150 mg. Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder geeft de dosis van 300 mg aliskiren geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rasilez HCT nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is met name belangrijk om uw arts in te lichten als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige types depressie te behandelen);
- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine;
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroiden, laxeermiddelen, carbenoxolon, amfotericine of penicilline G;
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken, zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica;
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva,

- antipsychotica, anti-epileptica (carbamazepine);
- pijnstillers, zoals niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers);
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen, inclusief methyldopa, een angiotensine II-receptorantagonist of een angiotensineconverterend enzymremmer (zie de rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?" en "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?");
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals noradrenaline of adrenaline;
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen);
- vitamine D en calciumzouten;
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines);
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen, zoals bètablokkers en diazoxide;
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol;
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse aandoeningen zoals maag-darmkrampen, blaasspasmen, astma, reisziekte, spierspasmen, de ziekte van Parkinson en als aanvulling op anesthesie);
- amantadine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om Parkinson te behandelen, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen);
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed);
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide;
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen);
- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan);
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming);
- geneesmiddelen tegen artritis.

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet wijzigen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot de klasse van diuretica, of plaspillen, die gebruikt worden om de hoeveelheid urine die u produceert te verhogen;
- sommige geneesmiddelen die gebruikt worden om infecties te behandelen, zoals ketoconazol;
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren, of om angina pectoris te behandelen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen, of samen met een lichte maaltijd of zonder een maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet vermijden dit geneesmiddel in te nemen samen met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee), omdat dit de doeltreffendheid van dit geneesmiddel kan verminderen.

Zwangerschap

Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent (zie rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?"). Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk stoppen het te gebruiken en met uw arts overleggen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal u normaal gesproken adviseren te stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel voordat u zwanger wordt, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van dit geneesmiddel. Het gebruik ervan wordt tijdens de zwangerschap afgeraden, en het mag niet worden gebruikt wanneer u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding. Het

gebruik van dit geneesmiddel wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u duizelig maken. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

Rasilez HCT bevat lactose en tarwezetmeel (dat gluten bevat)

Dit geneesmiddel bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Het tarwezetmeel in dit geneesmiddel bevat slechts een zeer laag glutengehalte in een zeer lage concentratie en het is zeer onwaarschijnlijk dat het problemen veroorzaakt als u coeliakie heeft. Eén doseringseenheid bevat niet meer dan 100 microgram gluten. Als u tarweallergie heeft (anders dan coeliakie), moet u dit geneesmiddel niet gebruiken. Raadpleeg uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe neemt u Rasilez HCT in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Rasilez HCT kan aan u zijn voorgeschreven omdat uw vorige behandeling met een geneesmiddel dat één van de werkzame stoffen van Rasilez HCT bevat, uw bloeddruk niet genoeg verlaagde. Als dit het geval is, zal uw arts u vertellen hoe over te gaan van die behandeling naar Rasilez HCT.

De gebruikelijke dosering van Rasilez HCT is één tablet per dag. Het bloeddrukverlagend effect is aanwezig binnen één week na het begin van de behandeling.

Ouderen

De gebruikelijke aanbevolen startdosis van aliskiren bij oudere patiënten is 150 mg. Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder, geeft de dosis van 300 mg aliskiren geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Toedieningswijze

Slik de tablet in zijn geheel in met water. U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen, altijd met of altijd zonder voedsel, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet een geschikt dagelijks schema opstellen om het geneesmiddel iedere dag op dezelfde wijze in te nemen in een regelmatig patroon, rekening houdend met het tijdstip van uw maaltijden. U moet vermijden dit geneesmiddel in te nemen samen met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee). Tijdens de behandeling kan uw arts uw dosering aanpassen afhankelijk van de reactie van uw bloeddruk.

Hebt u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten van dit geneesmiddel hebt ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis van dit geneesmiddel vergeet in te nemen, neem het dan in zodra u het zich herinnert en neem vervolgens de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Als u zich de vergeten dosis pas de volgende dag herinnert, dient u gewoonweg de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. **Neem geen** dubbele dosis (twee tabletten in één keer) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, ook als u zich goed voelt tenzij uw arts u zegt dit te doen.

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de symptomen van de aandoening op. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

Enkele patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen. **Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen:**

- Ernstige allergische reactie (anafylactische reactie), allergische reacties (overgevoeligheid) en angio-oedeem (de symptomen kunnen onder meer zijn: moeite met ademen of slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid).
- Misselijkheid, verlies van eetlust, donker gekleurde urine of geelkleuring van huid en ogen (verschijnselen van leverfunctiestoornis) (*frequentie niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald*).

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Bijwerkingen die verband houden met elk individueel bestanddeel kunnen niet uitgesloten worden. De bijwerkingen die eerder zijn gemeld met een van de werkzame stoffen (aliskiren en hydrochloorthiazide) van Rasilez HCT en hieronder vermeld kunnen zich voordoen met Rasilez HCT.

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers):

- Laag kaliumgehalte in het bloed
- Verhoogd vetgehalte in het bloed

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers):

- Diarree
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Hoge kaliumspiegel in het bloed
- Duizeligheid
- Hoog urinezuurgehalte in het bloed
- Laag magnesiumgehalte in het bloed
- Laag natriumgehalte in het bloed
- Duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- Verminderde eetlust
- Misselijkheid en braken
- Jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- Onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers):

- Lage bloeddruk
- Huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie

“Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder)

- Nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie)
- Gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- Ernstige huidreacties (toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts)
- Hartkloppingen
- Hoesten
- Jeuk
- Jeukende huiduitslag (urticaria)
- Verhoogde leverenzymen

Zelden (komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers):

- Stijging van het creatininegehalte in het bloed
- Rode huid (erytheem)
- Laag aantal bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- Hoog calciumgehalte in het bloed
- Hoog suikergehalte in het bloed
- Verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- Sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- Slaapstoornissen
- Hoofdpijn
- Tinteling of gevoelloosheid
- Gezichtsstoornis
- Onregelmatige hartslag
- Buikklachten
- Verstopping
- Leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen
- Verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- Suiker in de urine

Zeer zelden (komt voor bij maximaal 1 op 10.000 gebruikers):

- Koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- Bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- Huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- Verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- Ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, inclusief pneumonitis en longoedeem)
- Ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- Huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematodes)
- Bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- Ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Huid- en lipkanker (Niet-melanome huidkanker)
- Zwakte
- Blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- Vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van vochtophoping in de laag met bloedvaten van het oog (choroidale effusie) of acuut geslotenhoekglaucoom)
- Ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen,

- ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- Spierspasmen
- Ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen), zwakte (asthenie)
- Koorts
- Draaiduizeligheid
- Kortademigheid

Als een van deze u ernstig treft, neem dan contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Rasilez HCT.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u Rasilez HCT?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn aliskiren en hydrochloorthiazide.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

- Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, crospovidon type A, lactosemonohydraat en tarwezetmeel (zie rubriek 2 onder “Rasilez HCT bevat lactose en tarwezetmeel”), povidon K-30, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumdioxide, talk, hypromellose substitutietype 2910 (3 mPa·s), macrogol 4000, titaandioxide (E171).

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten

- Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, crospovidon type A, lactosemonohydraat (zie rubriek 2), tarwezetmeel (zie rubriek 2), povidon K-30, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumdioxide, talk, hypromellose substitutietype 2910 (3 mPa·s), macrogol 4000, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172).

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

- Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, crospovidon type A, lactosemonohydraat (zie rubriek 2), tarwezetmeel (zie rubriek 2), povidon K-30,

magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumdioxide, talk, hypromellose substitutietype 2910 (3 mPa·s), macrogol 4000, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

- Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, crospovidon type A, lactosemonohydraat (zie rubriek 2), tarwezetmeel (zie rubriek 2), povidon K-30, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumdioxide, talk, hypromellose substitutietype 2910 (3 mPa·s), macrogol 4000, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Rasilez HCT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ovale filmomhulde tabletten met de opdruk 'LCI' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ovale filmomhulde tabletten met de opdruk 'CLL' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn paarswitte, ovale filmomhulde tabletten met de opdruk 'CVI' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ovale filmomhulde tabletten met de opdruk 'CVV' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

PA/Alu/PVC – Alu blisterverpakkingen

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50 of 56 tabletten.

Multiverpakkingen met 90 (3 verpakkingen van 30), 98 (2 verpakkingen van 49) of 280 (20 verpakkingen van 14) tabletten.

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 of 98 tabletten.

Enkelstuksverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 56 x 1 tablet.

Multiverpakkingen met 280 (20 verpakkingen van 14) tabletten.

Multiverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten of sterktes in de handel worden gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Ierland

Fabrikant

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Ierland

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131

I-80058 Torre Annunziata/NA

Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd