

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Utgått markedsføringstillatelse

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 25 mg laktose (som monohydrat) og 24,5 mg hvetestivelse.

### Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 50 mg laktose (som monohydrat) og 49 mg hvetestivelse.

### Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 25 mg laktose (som monohydrat) og 24,5 mg hvetestivelse.

### Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett 50 mg laktose (som monohydrat) og 49 mg hvetestivelse.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

### Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, bikonveks, oval filmdrasjert tablett, merket med "LCI" på én side og "NVR" på den andre siden.

### Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Svakt gul, bikonveks, oval filmdrasjert tablett, merket med "CLL" på én side og "NVR" på den andre siden.

### Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Fioletthvit, bikonveks, oval filmdrasjert tablett, merket med "CVI" på én side og "NVR" på den andre siden.

### Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Lysegul, bikonveks, oval filmdrasjert tablett, merket med "CVV" på én side og "NVR" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Rasilez HCT er indisert hos pasienter som ikke oppnår adekvat blodtrykkskontroll med aliskiren eller hydroklortiazid alene.

Rasilez HCT er indisert som substitusjonsterapi for de pasienter som er tilfredsstillende kontrollert med aliskiren og hydroklortiazid, gitt samtidig, ved samme doser som i kombinasjonen.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose Rasilez HCT er én tablett daglig.

Den antihypertensive effekten er klart tilstede innen 1 uke, og den maksimale effekten sees vanligvis innen 4 uker.

#### *Dosering hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren eller hydroklortiazid monoterapi*

Individuell dosetitrering med hver av de enkelte komponentene anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren 150 mg eller hydroklortiazid 12,5 mg alene.

Rasilez HCT 150 mg /25 mg kan gis til pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren 150 mg eller hydroklortiazid 25 mg alene eller med Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg /12,5 mg kan gis til pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren 300 mg eller hydroklortiazid 12,5 mg alene eller med Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg /25 mg kan gis til pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren 300 mg eller hydroklortiazid 25 mg alene eller med Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg eller Rasilez HCT 150 mg/25 mg.

Dersom blodtrykket fremdeles ikke er under kontroll etter 2-4 ukers behandling kan dosen økes gradvis til maksimalt Rasilez HCT 300 mg/25 mg daglig. Doseringen bør individualiseres og justeres etter pasientens kliniske respons.

#### *Dosering ved substitusjonsterapi*

Av bekvemmelighetsgrunner kan pasienter som får aliskiren og hydroklortiazid fra separate tabletter bytte til fast kombinasjonstablett med Rasilez HCT som inneholder samme dose av hver komponent.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasilez HCT kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Rasilez HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom. Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Eldre personer (over 65 år)*

Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Rasilez HCT hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Rasilez HCT er kontraindisert hos barn fra fødsel til under 2 år. Rasilez HCT bør av sikkerhetsmessige årsaker ikke brukes hos barn i alderen 2 til under 6 år på grunn av potensiell overeksponering av aliskiren (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2, og 5.3). Sikkerhet og effekt av Rasilez HCT hos barn i alderen 6 til 17 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Bruk av Rasilez HCT anbefales ikke for denne populasjonen.

#### Administrasjonsmåte

Til oralt bruk. Tablettene bør svelges hele med litt vann. Rasilez HCT bør tas én gang daglig, alltid med eller alltid uten mat, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Pasienter bør fastsette en passende daglig tidsplan for legemiddelinntak og opprettholde et fast tidsmessig forhold med matinntak. Samtidig inntak med fruktjuice og/eller drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urte) bør unngås (se pkt. 4.5).

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor andre sulfonamidderivater.
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Gravitet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).
- Hyponatremi, hyperkalsemi, symptomatisk hyperurikemi og refraktær hypokalemi.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av Rasilez HCT og en angiotensin-konverterende enzym-hemmer (ACE-hemmer) eller en angiotensin II-reseptorblokker (AII-reseptorantagonist) er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Barn fra fødsel til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklorotiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes

umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

### Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Rasilez HCT-behandlingen avbrytes (se pkt. 4.8).

### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt ved kombinasjon av legemidler som påvirker dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av aliskiren og en ACE-hemmer eller en AII-reseptorantagonist er derfor ikke anbefalt. Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

### Hjertesvikt

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt (New York Heart Association (NYHA) funksjonell klasse III-IV) (se pkt. 5.1). Rasilez HCT bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt på grunn av begrensede data vedrørende klinisk effekt og sikkerhet.

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt som behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

### Risiko for symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme etter behandlingsstart med Rasilez HCT i følgende tilfeller:

- Pasienter med kraftig væskemangel eller pasienter med saltmangel (f.eks. de som får høye doser med diuretika) eller
- Samtidig bruk av aliskiren med andre midler som påvirker RAAS.

Væske- eller saltmangelen bør korrigeres før administrering av Rasilez HCT, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking.

### Elektrolyttforstyrrelser

Behandling med Rasilez HCT bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigert. Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid bør Rasilez HCT seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen. Som for enhver pasient som behandles med diuretika, bør regelmessig kontroll av serumelektrolytter utføres med passende mellomrom. Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan medføre væske- eller elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselssymptomer på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er tørr munn, tørste, svakhet, letargi, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskelsvakhet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

Selv om bruk av tiaziddiuretika kan medføre hypokalemi, vil samtidig bruk av aliskiren kunne redusere forekomsten av diuretika-indusert hypokalemi. Risikoen for å få hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med kraftig diurese, pasienter med utilstrekkelig oralt elektrolyttinntak og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Derimot er det etter markedsføring sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter (se pkt 4.5 og 4.8).

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigert. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Rasilez HCT bør behandlingen avsluttes inntil natriumnivået er normalisert.

Det er ikke dokumentert at Rasilez HCT vil redusere eller forebygge diuretikainduisert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasilez HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasilez HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

#### Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Rasilez HCT brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter inkludert kalium, kreatinin og serumnivå av urinsyre. Rasilez HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller anuri (se pkt. 4.2 og 4.3).

Det foreligger ingen erfaring med bruk av Rasilez HCT hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Rasilez HCT bør brukes med forsiktighet hos pasienter som nylig har undergått nyretransplantasjon på grunn av begrensede data vedrørende klinisk effekt og sikkerhet.

Det bør utvises forsiktighet når aliskiren gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

#### Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen data for Rasilez HCT hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Rasilez HCT er kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Særsilt forsiktighet bør utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Nyrearteriastenose og renovaskulær hypertensjon

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Rasilez HCT hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriastenose eller stenose i én gjenværende nyre. Det er imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriastenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

### Anafylaktiske reaksjoner og angioødem

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under behandling med aliskiren fra bruk etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.8). Angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) har blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Fra bruk etter markedsføringstillatelse, har angioødem eller angioødemlignende reaksjoner blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.8).

Fra en observasjonsstudie etter markedsføring, har samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister vært forbundet med økt risiko for angioødem. Mekanismen bak denne virkningen er ikke klarlagt. En dobbel blokkade av RAAS ved å kombinere aliskiren med en ACE-hemmer eller AII-reseptorantagonist er generelt sett ikke anbefalt (se pkt. «Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)» ovenfor og pkt. 4.5 og 4.8).

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er disponert for hypersensitivitet.

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av anafylaktiske reaksjoner eller angioødem bør Rasilez HCT seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Pasienten bør informeres om å rapportere ethvert tegn på allergiske reaksjoner, spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper eller tunge, til legen sin. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynx bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

### Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid. I tilfelle tegn på eller klinisk mistanke om systemisk lupus erytematosus (SLE), bør Rasilez HCT seponeres umiddelbart og passende behandling og overvåkning gis inntil fullstendig og vedvarende tilheling av tegn og symptomer har oppstått.

### Metabolske og endokrine effekter

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika.

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Rasilez HCT kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi (se pkt. 4.3). Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasilez HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasilez HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

### Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Rasilez HCT anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikomet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

### Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær trangvinkelglaukom

Sulfonamid eller sulfonamidderivate legemidler kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med synsfeltdefekt, forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere legemiddelinntaket så raskt som mulig. Umiddelbare medisinske eller kirurgiske behandlinger må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

### Generelt

Uttalt blodtryksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller slag.

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan oppstå hos pasienter, men det er mer sannsynlig at det oppstår hos pasienter med allergi eller astma.

### Hjelpestoffer

Rasilez HCT inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Rasilez HCT inneholder hvetestivelse. Hvetestivelsen i dette legemidlet inneholder svært lave nivåer av gluten (mindre enn 100 ppm) og har svært liten sannsynlighet for å forårsake problemer dersom du har cøliaki. Én doseenheter inneholder ikke mer enn 100 mikrogram gluten. Dersom du har hveteallergi (forskjellig fra cøliaki) bør du ikke ta dette legemidlet. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet.

### Pediatrik populasjon

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-substrat, og det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent P-gp legemiddel-transportersystem. Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås (se pkt. 5.2 og 5.3). Rasilez HCT er derfor kontraindisert hos barn fra fødsel til 2 år og bør ikke brukes hos barn i alderen 2 til under 6 år (se pkt. 4.2 og 4.3). Sikkerhet og effekt av aliskiren hos barn i alderen 6 til 17 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data beskrives i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Informasjon om interaksjoner med Rasilez HCT

#### Legemidler som påvirker nivået av serumkalium

Den kaliumreduserende effekten av hydroklortiazid svekkes av den kaliumsparende effekten av aliskiren. Det forventes imidlertid at effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil potenseres av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salisylsyrederivater). Derimot kan samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.1).



#### Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium

Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Rasilez HCT gis sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

#### Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksigenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre, og ikke-selektive NSAIDs

NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. NSAIDs kan også svekke diuretisk- og antihypertensiv virkning av hydroklortiazid.

Videre kan bruk av aliskiren og hydroklortiazid samtidig med NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av Rasilez HCT og et NSAID påkrevder dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

#### Andre antihypertensiva

Den antihypertensive effekten av Rasilez HCT kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensiva. Derfor bør forsiktighet utvises ved samtidig bruk av andre antihypertensiva.

#### Ytterligere informasjon om aliskireninteraksjoner

##### Kontraindisert (se pkt. 4.3)

##### *Potente P-gp-hemmere*

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 and 600 mg) øker  $C_{max}$  for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og  $C_{max}$  for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske personer. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

##### Ikke anbefalt (se pkt. 4.2)

##### *Fruktjuice og drikke inneholdende planteekstrakter*

Inntak av fruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og  $C_{max}$  for aliskiren. Samtidig inntak av grapefruktjuice med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak av aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Samtidig inntak av appelsin- eller eplejuice med aliskiren 150 mg resulterte henholdsvis i 62 % reduksjon eller 63 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at komponenter i fruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanaalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Rasilez HCT tas sammen med fruktjuice. Effekten drikke inneholdende planteekstrakter (inkludert urtete) har på absorpsjonen av aliskiren er ikke studert. Komponenter med potensiale til å hemme organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren er imidlertid i stor grad tilstede i frukt, grønnsaker og mange andre planteprodukter. Derfor bør ikke drikke inneholdende planteekstrakter, inkludert urtete, inntas samtidig med Rasilez HCT.

##### *Dobbel blokade av RAAS med aliskiren, AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere*

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

## Forsiktighet påkrevet ved samtidig bruk

### *P-gp-interaksjoner*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle (se pkt. 5.2). Rifampicin, som er en induserer av P-gp, reduserte biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre induserere av P-gp (Johannesurt) kan muligens redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Selv om dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-bindingssetet vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

### *Moderate P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen doubles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

### *Legemidler som påvirker nivået av serumkalium*

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) kan medføre økning av serumkalium. Rutinemessig overvåkning av kaliumnivået anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig.

### *Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs)*

NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. Samtidig bruk av aliskiren og NSAIDs kan hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av aliskiren og et NSAID krever derfor forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

### *Furosemid og torasemid*

Samtidig oral administrering av aliskiren og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til aliskiren, men reduserte eksponeringen for furosemid med 20-30 % (effekten av aliskiren på furosemid administrert intramuskulært eller intravenøst har ikke blitt undersøkt). Etter multiple doser av furosemid (60 mg/dag) gitt samtidig med aliskiren (300 mg/dag) hos pasienter med hjertesvikt var natriumutskillelsen i urin og urinvolumet redusert med henholdsvis 31 % og 24 % under de første 4 timene, sammenlignet med furosemid alene. Gjennomsnittsvekten til pasienter som ble behandlet samtidig med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var høyere enn vekten til pasienter som ble behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Mindre endringer i farmakokinetikken og effekten til furosemid ble observert med aliskiren 150 mg/dag.

De tilgjengelige kliniske dataene tyder ikke på at høyere doser av torasemid ble brukt etter samtidig administrasjon med aliskiren. Det er kjent at renal utskillelse av torasemid er mediert av organiske-aniontransportere (OATer). Aliskiren utskilles i svært liten grad via nyrene, og kun 0,6 % av aliskirendosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering (se pkt. 5.2). Siden aliskiren er vist å være et substrat for det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1A2 (OATP1A2) (se pkt. «Organiske-aniontransporterende polypeptid (OATP)-hemmere» nedenfor), er det et potensial for at aliskiren kan redusere plasmaeksponeringen av torasemid ved å interferere med absorpsjonsprosessen.

Hos pasienter som behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid anbefales det derfor at effektene av furosemid eller torasemid monitoreres når behandling med furosemid, torasemid eller aliskiren innledes og justeres for å unngå endringer i ekstracellulært væskevolum og mulige tilfeller med væskeoverskudd (se pkt. 4.4).

#### *Warfarin*

Effekten av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

#### *Matinteraksjoner*

Selv om måltider (lavt eller høyt fettinnhold) har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig, har effekten av aliskiren vist seg å være lik når det tas enten med et lett måltid eller utenom måltid (se pkt. 4.2). Tilgjengelige kliniske data antyder ikke en additiv effekt av ulike typer mat og/eller drikke, men potensialet for redusert biotilgjengelighet av aliskiren på grunn av denne additive effekten er ikke studert og kan derfor ikke utelukkes. Samtidig inntak av aliskiren og fruktjuice eller drikke inneholdende planteekstrakt, inkludert urtete, bør unngås.

#### Farmakokinetiske interaksjoner med andre legemidler

- Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.
- Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) ga mellom 20 % og 30 % endring i  $C_{max}$  eller AUC for aliskiren. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og  $C_{max}$  ved steady-state for aliskiren med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse legemidlene når de gis samtidig.
- Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med aliskiren.

#### *CYP450-interaksjoner*

Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren induserer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, induserer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se andre P-gp-interaksjoner i pkt. 4.5).

#### *P-gp-substrater eller svake hemmere*

Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) og aliskiren (300 mg) økte AUC og  $C_{max}$  for aliskiren med 50 % ved "steady state". Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av aliskiren. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av aliskiren.

#### *Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere*

Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organiske anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se pkt. «Fruktjuice og drikke inneholdende planteekstrakter» ovenfor).

#### Ytterligere informasjon om hydroklortiazidinteraksjoner

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika ved samtidig bruk:

### Litium

Renal clearance av litium reduseres av tiazider. Risiko for litiumtoksisitet kan derfor øke ved bruk av hydroklortiazid. Samtidig bruk av litium og hydroklortiazid anbefales ikke. Dersom samtidig bruk anses som helt nødvendig, anbefales nøye kontroll av litiumkonsentrasjonen i serum.

### Legemidler som kan inducere torsades de pointes

På grunn av risiko for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan inducere *torsades de pointes*, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

### Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium

Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

### Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)

Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

### Digoksin eller andre digitalisglykosider

Bivirkninger som tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier.

### Vitamin D og kalsiumsalter

Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

### Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika)

Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig (se pkt. 4.4). Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose indusert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

### Betablokkere og diazoksid

Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

### Legemidler brukt i behandling av urinsyregikt

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

### Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal mobilitet

Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkens tømmingshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

### Amantadin

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.

### Ionebytteresiner

Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin og kolestipol. Dette kan føre til subterapeutisk effekt av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis minimere interaksjonen.

### Cytotoksiske legemidler

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

### Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, forsterker den relakserende effekten på muskelskjelettet av f.eks. kurarederivater.

### Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.

### Metyldopa

Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

### Jodholdige kontrastmidler

Ved diuretikainduisert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før bruk.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død dersom de brukes i løpet av andre og tredje trimester. Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller svangerskapsforgiftning på grunn av risiko for redusert plasmavolum og nypohyperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Det er ikke utført egne kliniske studier med denne kombinasjonen, og derfor skal ikke Rasilez HCT brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3). Bytte til egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av en planlagt graviditet. Rasilez HCT bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

### Amming

Det er ukjent om aliskiren blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Aliskiren ble utskilt i melk hos diende rotter.

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen.

Bruk av Rasilez HCT er ikke anbefalt under amming. Dersom Rasilez HCT brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig.

#### Fertilitet

Det er ingen kliniske data vedrørende fertilitet.

### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rasilez HCT har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre periodevis ved inntak av Rasilez HCT.

### 4.8 Bivirkninger

#### Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerheten ved bruk av Rasilez HCT har blitt undersøkt hos flere enn 3900 pasienter, deriblant flere enn 700 som ble behandlet i mer enn 6 måneder, og 190 som ble behandlet i mer enn 1 år.

Forekomsten av bivirkninger viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk tilhørighet. Behandling med Rasilez HCT ved doser opptil 300 mg/25 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for placebo. Den vanligste bivirkningen sett ved bruk av Rasilez HCT er diaré. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Rasilez HCT (aliskiren og hydroklortiazid) og inkludert i listen over bivirkninger i tabellformat kan inntreffe for Rasilez HCT.

#### Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkningene listet under er rangert etter følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkninger observert med Rasilez HCT eller monoterapi med en av eller begge komponentene er inkludert i tabellen under. For bivirkninger observert med mer enn en komponent av et kombinasjonspreparat, er de med høyest frekvens oppført i tabellen nedenfor.

|   |  |
|---|--|
| <b>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</b> |  |
| Ikke kjent  | Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)  |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                                 |  |
| Sjeldne   | Trombocytopeni, av og til med purpura <sup>h</sup>   |
| Svært sjeldne   | Agranulocytose <sup>h</sup> , beinmargsdepresjon <sup>h</sup> , hemolytisk anemi <sup>h</sup> , leukopeni <sup>h</sup> |
| Ikke kjent  | Aplastisk anemi <sup>h</sup>   |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>  |  |
| Sjeldne   | Anafylaktiske reaksjoner <sup>a</sup> , hypersensitivitetsreaksjoner <sup>a,h</sup>                                    |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>                           |  |
| Svært vanlige   | Hypokalemi <sup>h</sup>  |
| Vanlige   | Hyperurikemi <sup>h</sup> , hypomagnesemi <sup>h</sup>   |
| Sjeldne   | Hyperkalsemi <sup>h</sup> , hyperglykemi <sup>h</sup> , forverring av diabetisk metabolsk tilstand <sup>h</sup>        |
| Svært sjeldne   | Hypokloremisk alkalose <sup>h</sup>  |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>  |  |
| Sjeldne   | Depresjon <sup>h</sup> , insomni/søvnforstyrrelser <sup>h</sup>  |

|  |  |
|--|--|
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                    |  |
| Sjeldne  | Hodepine <sup>h</sup> , parestesi <sup>h</sup>   |
| <b>Øyesykdommer</b>  |  |
| Sjeldne  | Synssvekkelse <sup>h</sup>   |
| Ikke kjent   | Akutt trangvinkelglaukom <sup>h</sup> , koroidal effusjon <sup>h</sup>   |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                               |  |
| Ikke kjent   | Vertigo <sup>a</sup>   |
| <b>Hjertesykdommer</b>   |  |
| Vanlige  | Svimmelhet <sup>a,h</sup>  |
| Mindre vanlige   | Palpitasjoner <sup>a</sup> , perifert ødem <sup>a</sup>  |
| Sjeldne  | Hjerterytmier <sup>h</sup>   |
| <b>Karsykdommer</b>  |  |
| Vanlige  | Ortostatisk hypotensjon <sup>h</sup>   |
| Mindre vanlige   | Hypotensjon <sup>c,a</sup>   |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>    |  |
| Mindre vanlige   | Hoste <sup>a</sup>   |
| Svært sjeldne  | Åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem) <sup>h</sup>   |
| Ikke kjent   | Dyspné   |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               |  |
| Vanlige  | Diare <sup>c,a,h</sup> , redusert appetitt <sup>h</sup> , kvalme og brekninger <sup>a,h</sup>  |
| Sjeldne  | Abdominal ubehag <sup>h</sup> , forstoppelse <sup>h</sup>  |
| Svært sjeldne  | Pankreatitt <sup>h</sup>   |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                           |  |
| Sjeldne  | Intrahepatisk kolestase <sup>h</sup> , gulsott <sup>a,h</sup>  |
| Ikke kjent   | Leversykdommer <sup>a,**</sup> , hepatitt <sup>a</sup> , leversvikt <sup>a,**</sup>  |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |  |
| Vanlige  | Urtikaria og andre former for utslett <sup>a,h</sup>   |
| Mindre vanlige   | Alvorlige hudbivirkninger (SCARs) inkludert Stevens Johnson syndrom <sup>a</sup> , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) <sup>a</sup> , reaksjoner i orale slimhinner <sup>a</sup> , pruritus <sup>a</sup> |
| Sjeldne  | Angioødem <sup>a</sup> , erytem <sup>a</sup> , fotosensibiliseringsreaksjoner <sup>h</sup>   |
| Svært sjeldne  | Kutan lupus erytematosus-lignende reaksjoner <sup>h</sup> , reaktivering av kutan lupus erytematosus <sup>h</sup> , nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse <sup>h</sup>               |
| Ikke kjent   | Erythema multiforme <sup>h</sup>   |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 |  |
| Vanlige  | Artralgi <sup>a</sup>  |
| Ikke kjent   | Muskelkrampe <sup>h</sup>  |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |  |
| Mindre vanlige   | Akutt nyresvikt <sup>a,h</sup> , nedsatt nyrefunksjon <sup>a</sup>   |
| Ikke kjent   | Nyresykdommer <sup>h</sup>   |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                |  |
| Vanlige  | Impotens <sup>h</sup>  |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |  |
| Ikke kjent   | Asteni <sup>h</sup> , feber <sup>h</sup>   |
| <b>Undersøkelser</b>   |  |
| Svært vanlige  | Økning i kolesterol og triglyserider <sup>h</sup>  |
| Vanlige  | Hyperkalemi <sup>a</sup> , hyponatremi <sup>c, a, h</sup>  |
| Mindre vanlige   | Forhøyede leverenzym <sup>a</sup>  |
| Sjeldne  | Nedsatt hemoglobin <sup>a</sup> , nedsatt hematokritt <sup>a</sup> , økt kreatinin i blod <sup>a</sup> , glukosuri <sup>h</sup>  |

<sup>c</sup> Bivirkninger observert med Rasilez HCT

<sup>a</sup> Bivirkninger observert ved monoterapi med aliskiren

<sup>h</sup> Bivirkninger observert ved monoterapi med hydroklorotiazid

\* Isolerte tilfeller av leversykdom med kliniske symptomer og laboratoriefunn av mer uttalt leverdysfunksjon.

\*\* Inkludert et tilfelle av "fulminant leversvikt" rapportert ved bruk etter markedsføring, og hvor en mulig sammenheng med aliskiren ikke kan utelukkes.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Diaré

Diaré er en doserelatert bivirkning for aliskiren. I kontrollerte, kliniske studier fikk 1,3 % av pasientene som ble behandlet med Rasilez HCT diaré, sammenlignet med 1,4 % og 1,9 % av pasientene behandlet med henholdsvis aliskiren og hydroklorotiazid.

#### Serumkalium

I en stor placebokontrollert klinisk studie tilnærmet balanserte de motsatte effektene av aliskiren (150 mg eller 300 mg) og hydroklorotiazid (12,5 mg eller 25 mg) på serumkalium hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter kan den ene eller andre effekten være dominerende. Rutinemessig kontroll av serumkalium for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser bør derfor utføres hos risikopasienter med passende mellomrom (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå ved bruk av Rasilez HCT, selv om de ikke er observert i kliniske studier.

#### Aliskiren

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem har forekommet ved behandling med aliskiren.

I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av angioødem eller angioødemlignende reaksjoner ved samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister.

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.



Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

#### Hemoglobin og hematokrit

Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen p.g.a. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet, slik som ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister.

#### Serumkalium

Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhet av aliskiren har blitt undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, 8-ukers studie med 267 hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år, de fleste med overvekt/fedme, etterfulgt av en forlengelsesstudie som inkluderte 208 pasienter som ble behandlet i 52 uker. En ikke-intervensjons forlengelsesstudie for ukene 52 til 104 hos 106 pasienter (ingen studiebehandling ble administrert) ble gjennomført. Målet var å evaluere den langsiktige sikkerheten når det gjelder vekst og utvikling hos barn 6–17 år med hypertensjon (primær eller sekundær) ved baseline i kjernestudien, som tidligere ble behandlet med aliskiren.

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn var generelt tilsvarende de som er observert hos hypertensive voksne. Ingen generell klinisk relevant bivirkning har blitt observert på pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år, etter behandling med aliskiren i opptil ett år basert på fysisk utvikling, vurdert hos pasienter med primær eller sekundær hypertensjon, samt nevrokognitiv utvikling vurdert kun hos pasienter med sekundær hypertensjon (19 pasienter; 9 tidligere behandlet med aliskiren og 10 tidligere behandlet med enalapril). Se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2 for informasjon om bruk hos barn.

#### Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har hatt en utbredt forskriving i flere år, ofte i høyere doser enn det som er i Rasilez HCT. Bivirkninger listet i tabellen over, merket med referansen "h", er rapportert hos pasienter behandlet med tiaziddiuretika alene, inkludert hydroklortiazid.

#### Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

Det mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten til aliskiren.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere muskeltremor og/eller forverre hjertearytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

### Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer bør støttende tiltak iverksettes.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet; reninhemmer, ATC-kode: C09X A52

Rasilez HCT kombinerer to antihypertensiva for å kontrollere blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere og hydroklortiazid tilhører klassen tiaziddiuretika. Kombinasjonen av disse virkestoffene med komplementære virkemekanismer gir en additiv antihypertensiv effekt som gir en større blodtrykksreduksjon enn de enkelte komponentene alene.

### Aliskiren

Aliskiren er en oral, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren PRA hos hypertensive pasienter med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av effektene på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med en gjennomsnittlig "peak/through" ratio for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling (12 måneder), og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumkanalblokkeren amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene var effektive og godt tolerert.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både

systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).

I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter ( $\geq 65$  år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30%  $\geq 75$  år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter. En samlet analyse av effekt og sikkerhet fra kliniske studier på opp til 12 måneders varighet, viste ingen statistisk signifikant forskjell i blodtrykkssenkning mellom aliskiren 300 mg og aliskiren 150 mg hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år).

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn til "rebound"-effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodellering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirengruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. De endelige resultatene fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensintervall: 0,987, 1,218, 2-sidet  $p=0,0787$ ). I tillegg ble det sett en økt forekomst av bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo (38,2 % versus 30,3 %). Spesielt var det økt forekomst av nyredysfunksjon (14,5 % versus 12,4 %), hyperkalemi (39,1 % versus 29,0 %), hypotensjon-relaterte tilfeller (19,9 % versus 16,3 %) og slagendepunkter (3,4 % versus 2,7 %). Den økte forekomsten av slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Tillegg av 150 mg aliskiren (økt til 300 mg hvis dette ble tolerert) til konvensjonell behandling ble vurdert i en dobbelblindet placebokontrollert randomisert studie hos 1639 pasienter med redusert ejsjonsfraksjon, innlagt på sykehus for et tilfelle av akutt hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV) som var hemodynamisk stabile ved utgangsnivå. Primært endepunkt var kardiovaskulær død eller reinnleggelse på sykehus med hjertesvikt innen 6 måneder; sekundære endepunkter ble vurdert innen 12 måneder.

Studien viste ingen fordel av aliskiren når det ble lagt til standard behandling for akutt hjertesvikt og en økt risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med diabetes mellitus. Studieresultatene indikerte en ikke-signifikant effekt av aliskiren med en hazard ratio på 0,92 (95 % konfidensintervall: 0,76-1,12;  $p=0,41$ , aliskiren vs. placebo). Forskjellige effekter av behandling med aliskiren ble rapportert for total dødelighet innen 12 måneder avhengig av om pasienten hadde diabetes mellitus eller ikke. I undergruppen av pasienter med diabetes mellitus var hazard ratioen 1,64 i favør av

placebo (95 % konfidensintervall: 1,15-2,33), mens i undergruppen uten diabetes var hazard ratioen 0,69 i favør av aliskiren (95 % konfidensintervall: 0,50-0,94); p-verdi for interaksjon = 0,0003. Økt forekomst av hyperkalemi (20,9 % versus 17,5 %), nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon (16,6 % versus 12,1 %) og lavt blodtrykk (17,1 % versus 12,6 %) ble observert i aliskirengruppen sammenliknet med placebo, og var høyere hos pasienter med diabetes.

Aliskiren ble evaluert med tanke på gevinst i kardiovaskulær mortalitet og morbiditet i en dobbeltblindet aktivt kontrollert randomisert studie med 7064 pasienter med kronisk hjertesvikt og redusert venstre ventrikel ejectivesjonsfraksjon der 62 % av pasientene tidligere hadde hatt høyt blodtrykk. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulær død og første innleggelse på sykehus for hjertesvikt.

I denne studien ble aliskiren med en måldose på 300 mg sammenliknet med enalapril med en måldose på 20 mg når de ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte en betablokker (og en mineralkortikoid reseptorantagonist hos 37 % av pasientene) og diuretika etter behov. Studien evaluerte også kombinasjonen av aliskiren og enalapril. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 3,5 år. De endelige resultatene viste ikke statistisk at aliskiren var "non-inferior" sammenliknet med enalapril på det primære endepunktet. Imidlertid var det i hovedsak ingen forskjell i den observerte forekomsten mellom aliskiren og enalapril (hazard ratio på 0,99 med 95 % konfidensintervall: 0,90-1,10). Det var ingen signifikant gevinst ved å gi aliskiren sammen med enalapril (primært endepunkt: hazard ratio på 0,93 med 95 % konfidensintervall: 0,85-1,03, p = 0,1724, kombinasjon versus enalapril). Behandlingseffekter var like hos pasienter med diabetes og med nedsatt nyrefunksjon. Forekomsten av slag var ikke signifikant forskjellig mellom aliskiren og enalaprilgrupper (4,4 % versus 4,0 %; HR 1,12, 95 % konfidensintervall 0,848, 1,485) eller mellom kombinasjon og enalaprilgrupper (3,7 % versus 4,0 %; HR 0,93, 95 % konfidensintervall 0,697, 1,251). Forekomsten av bivirkninger hadde en tendens til å være høyere hos pasienter med diabetes, eller med GFR < 60 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>, eller med alder ≥ 65 år; Det var imidlertid ingen forskjell mellom pasienter behandlet med aliskiren og de som ble behandlet med enalapril.

Forekomsten av visse bivirkninger var lik mellom aliskiren- og enalaprilgrupper mens det var økt forekomst av bivirkninger ved kombinasjon av aliskiren og enalapril: hyperkalemi (henholdsvis 21,4 %, 13,2 % og 15,9 % for kombinasjon, aliskiren og enalapril), nedsatt nyrefunksjon/ nyresvikt (23,2 %, 17,4 % og 18,7 %) og hypotensjonsrelaterte hendelser (27,0 %, 22,3 % og 22,4 %).

Det var en statistisk signifikant økt forekomst av synkope med kombinasjonen av aliskiren og enalapril sammenliknet med enalapril i totalpopulasjonen (4,2 % versus 2,8 %, RR 1,51, 95 % konfidensintervall 1,11-2,05) og i undergruppene NYHA I/II samlet (4,8 % versus 3,0 %, RR 1,62, 95 % konfidensintervall 1,14-2,29).

Forekomsten av atrieflimmer var henholdsvis 11,1 %, 13,3 % og 11,0 % i kombinasjon, aliskiren og enalaprilgruppene.

Statistisk signifikant høyere funn i forekomsten av hjertesvikt og ischemisk slag ble også funnet for aliskiren sammenliknet med enalapril hos pasienter med NYHA I / II med hypertensjon, og ved forekomst av kronisk hjertesvikt og ventrikulær ekstrasystol hos pasienter med NYHA III / IV med hypertensjon. For kombinasjonen av aliskiren og enalapril var det statistisk signifikante forskjeller i frekvensen av ustabil angina sammenliknet med enalapril.

Ingen klinisk relevant forskjell i effekt eller sikkerhet ble observert i undergruppen av eldre pasienter med en historie med hypertensjon og kronisk hjertesvikt klasse I-II sammenliknet med den totale studiepopulasjonen.

### Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaaktivitet og hemmingen av NaCl-transporten i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika hemmer Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-symporteren ved å konkurrere om Cl<sup>-</sup>-bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon

av elektrolytter: direkte ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, aldosteronsekresjon og kaliumtap via urinen og reduksjon av serumkalium.

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7- 2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ( $\sim 25\,000$  mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ( $\sim 100\,000$  mg) (se også pkt. 4.4).

#### Aliskiren/hydroklortiazid

Over 3900 hypertensive pasienter fikk Rasilez HCT én gang daglig i kliniske studier.

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av Rasilez HCT én gang daglig en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer. Den blodtrykkssenkende effekten er klart tilstede innen 1 uke, og den maksimale effekten sees vanligvis etter 4 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Den blodtrykkssenkende effekten av en enkelt dose av kombinasjonen vedvarte i 24 timer. Ved seponering av aliskirenbehandlingen (aliskiren med eller uten tillegg av hydroklortiazid) gikk blodtrykket gradvis (3-4 uker) tilbake til utgangsnivået uten tegn til "rebound"-effekt.

Rasilez HCT ble undersøkt i en placebokontrollert studie som omfattet 2762 hypertensive pasienter med diastolisk blodtrykk  $\geq 95$  mmHg og  $< 110$  mmHg (gjennomsnittlig blodtrykk ved baseline var 153,6/99,2 mmHg). I denne studien førte Rasilez HCT, i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg, til doseavhengige blodtrykksreduksjoner (systolisk/diastolisk) fra henholdsvis 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, sammenlignet med 7,5/6,9 mmHg for placebo. Den uttalte blodtrykkssenkende effekten med disse kombinasjonsdosene var også signifikant større enn de respektive dosene med aliskiren og hydroklortiazid alene. Kombinasjonen aliskiren og hydroklortiazid nøytraliserte økningen i PRA, forårsaket av hydroklortiazid.

Behandling av hypertensive pasienter med sterkt forhøyet blodtrykk (systolisk blodtrykk  $\geq 160$  mmHg og/eller diastolisk blodtrykk  $\geq 100$  mmHg) med doser på 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg Rasilez HCT (gitt uten opptitrering fra monoterapi) ga signifikant større systolisk/diastolisk blodtrykkskontrollrate ( $< 140/90$  mmHg) sammenlignet med respektive monoterapier. Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg ga doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk i denne populasjonen, fra 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, som var signifikant bedre enn respektive monoterapier. Sikkerheten ved bruk av kombinasjonsbehandling var tilsvarende de respektive monoterapiene, uavhengig av alvorlighetsgraden av hypertensjonen eller nærvær eller fravær av ytterligere kardiovaskulære risikofaktorer. Hypotensjon og andre relaterte bivirkninger oppstod i mindre vanlige tilfeller ved bruk av kombinasjonsbehandling, uten økt forekomst hos eldre pasienter.

I en studie med 880 randomiserte pasienter som ikke responderte tilstrekkelig på behandling med aliskiren 300 mg, førte kombinasjonsbehandling med aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg til systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på 15,8/11,0 mmHg, som var signifikant større enn med aliskiren 300 mg monoterapi. I en studie med 722 randomiserte pasienter som ikke responderte tilstrekkelig på behandling med hydroklortiazid 25 mg, førte kombinasjonsbehandling med aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg til systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på 16,78/10,7 mmHg, som var signifikant større enn med hydroklortiazid 25 mg monoterapi.

I en annen klinisk studie ble effekt og sikkerhet av Rasilez HCT undersøkt hos 489 overvektige, hypertensive pasienter som ikke responderte på hydroklortiazid 25 mg (baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var på 149,4/96,8 mmHg). Hos denne gruppen pasienter som er vanskelige å behandle ga Rasilez HCT en blodtrykksreduksjon (systolisk/diastolisk) på 15,8/11,9 mmHg sammenlignet med 15,4/11,3 mmHg for irbesartan/hydroklortiazid, 13,6/10,3 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid og 8,6/7,9 mmHg for monoterapi med hydroklortiazid, og med tilsvarende sikkerhetsprofil som monoterapi med hydroklortiazid.

I en studie med 183 randomiserte pasienter med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk på  $\geq 105$  og  $< 120$  mmHg), ble det vist at et behandlingsregime med aliskiren og valgfritt tillegg av hydroklortiazid 25 mg var godt tolerert og effektivt med tanke på blodtrykksreduksjon.

### Pediatrik populasjon

I en randomisert, dobbeltblindet 8-ukers multisenterstudie med aliskiren som monoterapi (3 dosegrupper etter vektkategori  $\geq 20$  kg til  $< 50$  kg;  $\geq 50$  kg til  $< 80$  kg;  $\geq 80$  kg til  $\leq 150$  kg): lav 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; middels 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; og høy dose 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], med et bredt doseringsforhold mellom lav-, middels- og høydosegruppene [1:6:24]) hos 267 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år, de fleste med overvekt/fedme, senket aliskiren blodtrykket målt ved legekantor og ambulatorisk på en doseavhengig måte i løpet av den første 4-ukers dosefinnende fasen av studien (Fase 1). I den påfølgende 4-ukers avvenningsfasen av studien (Fase 2) overlappet imidlertid effekten av aliskiren med effektene observert hos pasienter som hadde byttet til placebo i alle dosegrupper (lav,  $p=0,8894$ ; middels,  $p=0,9511$ ; høy,  $p=0,0563$ ). De gjennomsnittlige forskjellene mellom aliskiren og placebo for gruppene med lav og middels dose var  $< 0,2$  mmHg. Behandlingen med aliskiren ble godt tolerert i denne studien.

Denne studien ble forlenget med en 52-ukers dobbeltblindet, randomisert studie for å vurdere sikkerheten, tolerabiliteten og effekten av aliskiren sammenlignet med enalapril hos 208 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år (ved baseline i den foregående studien). Startdosen i hver gruppe ble tildelt etter vekt i tre grupper:  $\geq 20$  til  $< 50$  kg,  $\geq 50$  til  $< 80$  kg og  $\geq 80$  to  $\leq 150$  kg. Startdosene for aliskiren var henholdsvis 37,5/75/150 mg i gruppene med lav, middels og høy vekt. Startdosene for enalapril var henholdsvis 2,5/5/10 mg i gruppene med lav, middels og høy vekt. Valgfri titrering av de respektive studielegemiddeldosene til det neste høyeste vektbaserte dosenivået var tilgjengelig ved dobling av dosen med hver av de to tillatte dosetitreringene, opptil 600 mg (høyeste undersøkte dose hos voksne) for aliskiren og 40 mg for enalapril i vektgruppen  $\geq 80$  til  $\leq 150$  kg, dersom medisinsk nødvendig å kontrollere gjennomsnittlig sittende systolisk blodtrykk (dvs. at msSBP bør være mindre enn 90-prosentilen for alder, kjønn og høyde). Samlet var gjennomsnittsalderen til pasientene 11,8 år med 48,6 % av pasientene i aldersgruppen 6-11 år og 51,4 % i aldersgruppen 12-17 år. Gjennomsnittlig vekt var 68,0 kg der 57,7 % av pasientene hadde KMI større enn eller lik 95-prosentilen for alder og kjønn. Ved slutten av denne forlengelsesstudien var endringer i msSBP fra baseline lignende med aliskiren sammenlignet med enalapril (-7,63 mmHg versus -7,94 mmHg) i det totale analysesettet. Betydningen av testingen av ikke-inferioritet ble imidlertid ikke opprettholdt da analyse ble utført på per-protokollsettet der den minste kvadratiske gjennomsnittlige endringen i msSBP fra baseline var -7,84 mmHg med aliskiren og -9,04 mmHg med enalapril. I tillegg kan det, på grunn av muligheten for opptitrering dersom det er medisinsk nødvendig for å kontrollere msSBP, ikke trekkes noen konklusjon om riktig dosering av aliskiren hos pasienter i alderen 6 til 17 år.

Etter de første 52 ukene av forlengelsesstudien ble kvalifiserte barn, både jenter og gutter, i alderen 6 til 17 år med primær eller sekundær hypertensjon inkludert i studien for ukene en 52 til 104. Dette var en ikke-intervensjon observasjonsforlengelsesstudie uten behandling for å evaluere LT-vekst og utvikling, gjennom høyde- og vektmålinger, med ekstra nevrokognitive og nyrefunksjonsevalueringer, da oppfølgingstilak ble utført kun hos pasienter med sekundær hypertensjon (19 pasienter: 9 tidligere behandlet med aliskiren og 10 tidligere behandlet med enalapril).

Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlig endring i vekt, høyde eller BMI mellom behandlingsgruppene fra baseline til LT-besøk 18 (uke 104) (primær analyse).

Etter 104 uker (ved LT-besøk 19 [uke 156]) var det LS (Least Square, minste kvadrat) gjennomsnittlige reduksjoner fra baseline i vekt og BMI hos begge behandlingsgruppene, med en noe større reduksjon i aliskiren sammenlignet med enalapril-behandlingsgruppen.

Det var en større LS gjennomsnittlig økning fra baseline i høyde etter 104 uker (ved LT-besøk 19 [uke 156], sekundær hypertensjon-pasienter) sammenlignet med økningen som ble observert etter 52 uker (ved LT-besøk 18 [uke 104], primær hypertensjon-pasienter), som er å forvente hos disse pediatrike pasientene som vokser.

Resultatene av nevrokognitive vurderinger viser noen forbedringer i de fleste testscoringene, uten betydningsfull forskjell mellom behandlingsgruppene.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rasilez HCT i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Aliskiren

#### Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 85 % og AUC med 70 %. Måltid med lavt fettinnhold reduserer  $C_{max}$  med 76 % og  $AUC_{0-tau}$  med 67 % ved "steady state" hos hypertensive pasienter. Effekten av aliskiren var imidlertid lik når det ble tatt med et lett måltid eller i fastende tilstand. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering én gang daglig. Steady-state nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

#### Transportmolekyler

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle.

#### Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

#### Biotransformasjon og eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (oral radioaktiv gjenfunnet dose = 91 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

#### Linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte noe mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkelt doser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og  $C_{max}$  på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra doseproporsjonalitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

#### Pediatrik populasjon

I en farmakokinetisk studie på aliskirenbehandling av 39 pediatrike hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år som ble gitt daglige doser på 2 mg/kg eller 6 mg/kg aliskiren administrert som granulat

(3,125 mg/tablett), var farmakokinetiske parametere tilsvarende som hos voksne. Resultater av denne studien antydde ikke at alder, kroppsvekt eller kjønn har noen signifikant effekt på systemisk eksponering av aliskiren (se pkt. 4.2).

I en 8-ukers randomisert, dobbeltblind studie med aliskiren som monoterapi hos 267 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år, de fleste med overvekt/fedme, var fastende "trough"-konsentrasjoner av aliskiren ved dag 28 sammenlignbare med de som ble observert i andre studier hos både voksne og barn som brukte tilsvarende doser med aliskiren.

Resultater fra en in vitro MDR1 human vevsstudie antydde et alders- og vevsavhengig mønster for MDR1-(P-gp) transportermodning. En høy interindividuell variasjon av mRNA-ekspresjonsnivå ble observert (opptil 600 ganger). Hepatisk MDR1 mRNA-ekspresjon var statistisk lavere i prøver fra foster, nyfødte og spedbarn opptil 23 måneder.

Alderen hvor transportersystemet er modent kan ikke fastslås. Det foreligger et potensiale for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent MDR1 (P-gp)-system (se pkt. "Transportmolekyler" over og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3).

### Hydroklortiazid

#### Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering ( $T_{max}$  ca. 2 timer). Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70 % etter oral administrering.

#### Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erythrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

#### Biotransformasjon og eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

#### Aliskiren/hydroklortiazid

Median maksimal plasmakonsentrasjonstid etter oral administrering av Rasilez HCT tabletter er innen 1 time for aliskiren og 2,5 time for hydroklortiazid.

Hastigheten og graden av absorpsjon av Rasilez HCT er ekvivalent med biotilgjengeligheten til aliskiren og hydroklortiazid gitt som individuelle tabletter. Effekten av matinntak for Rasilez HCT var tilsvarende de individuelle monoterapiene.

#### Pasientkarakteristika

Rasilez HCT har vist seg å være et effektivt antihypertensivum til behandling av voksne pasienter én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kropps masseindeks og etnisk tilhørighet.

Farmakokinetikken til aliskiren påvirkes ikke signifikant hos pasienter med mild til moderat leversykdom. Dosejustering av den innledende dosen Rasilez HCT er dermed ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen dokumentasjon på Rasilez HCT og behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Rasilez HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3).



Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskilleleshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC.

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av  $C_{max}$ , opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Dosejustering av Rasilez HCT er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data på Rasilez HCT hos den pediatriske populasjonen.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologiske studier med aliskiren avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale (gastrointestinaltrakt) irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale ved aliskiren i en 2-årig studie hos rotter og en 6-måneders studie hos transgene mus. Funn av ett adenom i kolon og ett adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant.

Selv om det er kjent at aliskiren har et lokalt (gastrointestinaltrakt) irritasjonspotensiale ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenisitsstudien hos rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagent potensiale i *in vitro* og *in vivo* mutagenisitsstudier.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenisitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Dosert på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Prekliniske undersøkelser for å støtte bruk av hydroklortiazid hos mennesker inkluderte *in vitro*-gentoksisitetsanalyser og reproduksjonstoksisitets- og karsinogenisitsstudier hos gnagere. Omfattende klinisk dokumentasjon er tilgjengelig for hydroklortiazid og dette reflekteres i de relevante avsnittene.

Observerte funn i 2- og 13-ukers toksisitsstudier var samsvarende med de funn som tidligere var observert ved aliskiren og hydroklortiazid monoterapi. Det ble ikke observert nye eller uventede funn av relevans for bruk hos mennesker. I 13-ukers toksisitsstudien hos rotter ble det observert økt cellulær vakuoledannelse i binyrenes zona glomerulosa. Funnet ble observert hos dyr behandlet med hydroklortiazid, men ikke hos dyr som fikk aliskiren alene eller placebo. Det var ingen tegn til at dette funnet var mer uttalt ved bruk av aliskiren/hydroklortiazidkombinasjonen da det kun var sett med en

minimal alvorlighetsgrad hos alle dyr.

#### Juvenile dyrestudier

Toksisitetsstudier hos 8 dager gamle rotter viste at administrering av aliskiren på 100 mg/kg/dag og 300 mg/kg/dag (2,3- og 6,8 ganger maksimal anbefalt human dose) var assosiert med høy mortalitet og alvorlig morbiditet. I en annen toksisitetsstudie hos 14 dager gamle rotter viste det seg at administrering av aliskiren på 300 mg/kg/dag (8,5 ganger maksimal anbefalt human dose) var assosiert med forsinket mortalitet. Den systemiske eksponeringen hos 8 dager gamle rotter var >400 ganger høyere enn hos voksne rotter. Resultater fra en mekanistisk studie viser at MDR1 (P-gp) genuttrykk hos juvenile rotter var betydelig lavere sammenlignet med voksne rotter. Den økte aliskireneksponeringen hos juvenile rotter ser ut til å i hovedsak skyldes mangel på modning av P-gp i mage-tarm kanalen. Det foreligger derfor en potensiell risiko for overeksponering av aliskiren hos barn med et umodent MDR1 efflukssystem (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

##### Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Krysspovidon, klasse A  
Laktosemonohydrat  
Hvetestivelse  
Povidon, K-30  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri  
Talkum

##### Drasjering:

Talkum  
Hypromellose substitusjonstype 2910 (3 mPa·s)  
Makrogol 4000  
Titandioksid (E 171)

#### Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

##### Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Krysspovidon, klasse A  
Laktosemonohydrat  
Hvetestivelse  
Povidon, K-30  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri  
Talkum

##### Drasjering:

Talkum  
Hypromellose substitusjonstype 2910 (3 mPa·s)  
Makrogol 4000  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, rød (E172)  
Jernoksid, gul (E172)

### Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

#### Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Krysspovidon, klasse A  
Laktosemonohydrat  
Hvetestivelse  
Povidon, K-30  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri  
Talkum

#### Drasjering:

Talkum  
Hypromellose substitusjonstype 2910 (3 mPa·s)  
Makrogol 4000  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, rød (E172)  
Jernoksid, svart (E172)

### Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

#### Tablettkjerne:

MikrokrySTALLinsk cellulose  
Krysspovidon, klasse A  
Laktosemonohydrat  
Hvetestivelse  
Povidon, K-30  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri  
Talkum

#### Drasjering:

Talkum  
Hypromellose substitusjonstype 2910 (3 mPa·s)  
Makrogol 4000  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, rød (E172)  
Jernoksid, gul (E172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PA/Alu/PVC – Alu blisterpakninger:  
Enkeltpakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.  
Multipakninger inneholdende 90 (3 pakninger á 30), 98 (2 pakninger á 49) eller 280 (20 pakninger á

14) tabletter.

PVC/polyklortrifluoroetylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

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

Enkeltpakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56 x 1 tabletter.

Multipakninger inneholdende 280 (20 pakninger á 14) tabletter.

Multipakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98 (2 pakninger á 49 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

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

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

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16 januar 2009

Dato for siste fornyelse: 27. august 2018

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

**VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Utgått markedsføringstillatelse

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

**A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjerte tabletter  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget for bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Noden Pharma DAC

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
49 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.



**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
90 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
98 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/009 | 280 filmdrasjerte tabletter (20 pakninger á 14) |
| EU/1/08/491/007 | 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger á 30)   |
| EU/1/08/491/008 | 98 filmdrasjerte tabletter (2 pakninger á 49)   |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 98 (2 pakninger á 49 x 1) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 280 (20 pakninger á 14) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 98 (2 pakninger á 49) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 280 (20 pakninger á 14) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 90 (3 pakninger á 30) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/008 | 98 filmdrasjerte tabletter (2 pakninger á 49)   |
| EU/1/08/491/009 | 280 filmdrasjerte tabletter (20 pakninger á 14) |
| EU/1/08/491/007 | 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger á 30)   |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjerte tabletter  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**



**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget for bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |                          |
|-----------------|--------------------------|
| EU/1/08/491/021 | 7 filmdrasjerte tablett  |
| EU/1/08/491/022 | 14 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/023 | 28 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/024 | 30 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/025 | 50 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/026 | 56 filmdrasjerte tablett |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Noden Pharma DAC

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
98 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/040 | 280 (20 x 14) filmdrasjerte tabletter   |
| EU/1/08/491/039 | 98 (2 x 49 x 1) filmdrasjerte tabletter |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
90 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
98 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/029 | 280 filmdrasjerte tabletter (20 pakninger á 14) |
| EU/1/08/491/027 | 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger á 30)   |
| EU/1/08/491/028 | 98 filmdrasjerte tabletter (2 pakninger á 49)   |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 98 (2 pakninger á 49 x 1) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 280 (20 pakninger á 14) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/039 | 98 filmdrasjerte tablett (2 pakninger á 49 x 1) |
| EU/1/08/491/040 | 280 filmdrasjerte tablett (20 pakninger á 14)   |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 98 (2 pakninger á 49) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 280 (20 pakninger á 14) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 90 (3 pakninger á 30) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/028 | 98 filmdrasjerte tablett (2 pakninger á 49)   |
| EU/1/08/491/029 | 280 filmdrasjerte tablett (20 pakninger á 14) |
| EU/1/08/491/027 | 90 filmdrasjerte tablett (3 pakninger á 30)   |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjerte tabletter  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg



**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget for bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |                          |
|-----------------|--------------------------|
| EU/1/08/491/041 | 7 filmdrasjerte tablett  |
| EU/1/08/491/042 | 14 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/043 | 28 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/044 | 30 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/045 | 50 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/046 | 56 filmdrasjerte tablett |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Noden Pharma DAC

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
98 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/491/060                    280 filmdrasjerte tabletter (20 pakninger á 14)  
EU/1/08/491/059                    98 filmdrasjerte tabletter (2 pakninger á 49 x,1)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
90 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
98 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/049 | 280 filmdrasjerte tabletter (20 pakninger á 14) |
| EU/1/08/491/047 | 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger á 30)   |
| EU/1/08/491/048 | 98 filmdrasjerte tabletter (2 pakninger á 49)   |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 98 (2 pakninger á 49 x 1) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 280 (20 pakninger á 14) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/059 | 98 filmdrasjerte tablett (2 pakninger á 49 x 1) |
| EU/1/08/491/060 | 280 filmdrasjerte tablett (20 pakninger á 14)   |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 98 (2 pakninger á 49) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 280 (20 pakninger á 14) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 90 (3 pakninger á 30) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/048 | 98 filmdrasjerte tabletter (2 pakninger á 49)   |
| EU/1/08/491/049 | 280 filmdrasjerte tabletter (20 pakninger á 14) |
| EU/1/08/491/047 | 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger á 30)   |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONGINNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjerte tabletter  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |                                |
|-----------------|--------------------------------|
| EU/1/08/491/070 | 7 filmdrasjerte tabletter      |
| EU/1/08/491/071 | 14 filmdrasjerte tabletter     |
| EU/1/08/491/072 | 28 filmdrasjerte tabletter     |
| EU/1/08/491/073 | 30 filmdrasjerte tabletter     |
| EU/1/08/491/074 | 50 filmdrasjerte tabletter     |
| EU/1/08/491/075 | 56 filmdrasjerte tabletter     |
| EU/1/08/491/076 | 56 x 1 filmdrasjerte tabletter |
| EU/1/08/491/077 | 90 filmdrasjerte tabletter     |
| EU/1/08/491/078 | 98 filmdrasjerte tabletter     |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

Utgått markedsføringstillatelse



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONGINNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget for bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |                          |
|-----------------|--------------------------|
| EU/1/08/491/061 | 7 filmdrasjerte tablett  |
| EU/1/08/491/062 | 14 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/063 | 28 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/064 | 30 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/065 | 50 filmdrasjerte tablett |
| EU/1/08/491/066 | 56 filmdrasjerte tablett |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Noden Pharma DAC

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
98 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/491/080                    280 filmdrasjerte tabletter (20 pakninger á 14)  
EU/1/08/491/079                    98 filmdrasjerte tabletter (2 pakninger á 49 x,1)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
90 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.  
98 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/069 | 280 filmdrasjerte tabletter (20 pakninger á 14) |
| EU/1/08/491/067 | 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger á 30)   |
| EU/1/08/491/068 | 98 filmdrasjerte tabletter (2 pakninger á 49)   |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 98 (2 pakninger á 49 x 1) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 280 (20 pakninger á 14) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/079 | 98 filmdrasjerte tablett (2 pakninger á 49 x 1) |
| EU/1/08/491/080 | 280 filmdrasjerte tablett (20 pakninger á 14)   |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)  
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
aliskiren/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og hvetestivelse.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 98 (2 pakninger á 49) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 280 (20 pakninger á 14) filmdrasjerte tabletter  
Multipakning: 90 (3 pakninger á 30) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/491/068 | 98 filmdrasjerte tablett (2 pakninger á 49)   |
| EU/1/08/491/069 | 280 filmdrasjerte tablett (20 pakninger á 14) |
| EU/1/08/491/067 | 90 filmdrasjerte tablett (3 pakninger á 30)   |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter**

**Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter**

**Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter**

**Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter**

aliskiren/hydroklortiazid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rasilez HCT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rasilez HCT
3. Hvordan du bruker Rasilez HCT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rasilez HCT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Rasilez HCT er og hva det brukes mot**

#### **Hva Rasilez HCT er**

Dette legemidlet inneholder to virkestoffer som heter aliskiren og hydroklortiazid. Begge disse virkestoffene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk (hypertensjon).

Aliskiren er en reninhemmer. Den reduserer mengden angiotensin II som produseres av kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av, og blodtrykket senkes.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler kalt tiaziddiuretika. Hydroklortiazid øker urinproduksjonen, noe som også senker blodtrykket.

Dette hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk hos voksne pasienter. Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

#### **Hva Rasilez HCT brukes mot**

Dette legemidlet brukes i behandlingen av høyt blodtrykk hos voksne pasienter. Den brukes til å behandle høyt blodtrykk hos pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med enten aliskiren eller hydroklortiazid alene. Rasilez HCT kan også brukes til å behandle høyt blodtrykk hos pasienter som oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med aliskiren og hydroklortiazid sammen, for å kunne erstatte to ulike tabletter med ulike virkestoffer med kun én tablett med de samme dosene av de to virkestoffene.

## 2. Hva du må vite før du bruker Rasilez HCT

### Bruk ikke Rasilez HCT

- dersom du er allergisk overfor aliskiren eller hydroklortiazid, overfor sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene) eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du har opplevd følgende former for angioødem (åndenød eller problemer med å svelge eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge):
  - angioødem ved bruk av aliskiren
  - arvelig angioødem
  - angioødem uten kjent årsak
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. Dette legemidlet bør også unngås tidlig i svangerskapet – se pkt. ”Graviditet”
- dersom du har alvorlige lever- eller nyreproblemer
- hvis du ikke produserer urin (anuri)
- dersom du har for lavt nivå av kalium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette
- dersom du har for lavt nivå av natrium i blodet ditt
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene)
- hvis du bruker ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt), itrakonazol (et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner) eller kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytm) )
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling mot høyt blodtrykk med legemidler fra noen av de følgende legemiddelgruppene:
  - en angiotensinkonverterende enzym-hemmer, f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril eller
  - en angiotensin II-reseptorantagonist, f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan
- dersom pasienten er under 2 år gammel

**Informér legen din før du bruker Rasilez HCT dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.**

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Rasilez HCT:

- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker Rasilez HCT
- hvis du har nyreproblemer, vil legen din nøye vurdere om dette legemidlet er egnet for deg og vil kanskje igangsette tettere oppfølging av deg
- hvis du har gjennomgått nyretransplantasjon
- hvis du har leverproblemer
- hvis du har hjerteproblemer
- hvis du tidligere har opplevd angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge). Dersom dette oppstår, skal du slutte å bruke dette legemidlet og kontakte legen din
- hvis du har diabetes (høyt blodsukker)
- hvis du har for høyt nivå av kolesterol eller triglyserider i blodet ditt
- hvis du har en sykdom som heter lupus erythematosus (også kalt ”lupus” eller ”SLE”).
- hvis du har allergi eller astma
- dersom du får behandling mot høyt blodtrykk med legemidler fra noen av de følgende legemiddelgruppene:
  - en angiotensinkonverterende enzym-hemmer, f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril eller
  - en angiotensin II-reseptorantagonist, f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan
- hvis du har saltrestriksjoner i kosten
- hvis du har tegn eller symptomer som unormal tørste, tørr munn, generell svakhet, søvnighet,

- muskelsmerter eller -kramper, kvalme, oppkast eller unormalt rask hjerterytme. Dette kan være tegn på overdosering med hydroklortiazid
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på væskeakkumulering i det vaskulære laget i øyet (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer eller en uke etter at du begynner med Rasilez HCT. Dette kan føre til varig tap av synet dersom det ikke behandles. Hvis du tidligere har hatt penicillin- eller sulfonamidallergi, kan det være større risiko for at du utvikler dette.
- hvis du har nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i en eller begge nyrene)
- hvis du har alvorlig kongestiv hjertesvikt (en form for hjertesvikt der hjertet ikke kan pumpe tilstrekkelig med blod rundt i kroppen)

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i pkt. "Bruk ikke Rasilez HCT".

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Rasilez HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt "Graviditet og amming").

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet må ikke brukes hos babyer fra fødsel til under 2 år. Bør ikke brukes hos barn i alderen 2 til 6 år og bruk hos barn og ungdom fra 6 til 18 år anbefales ikke. Dette er fordi sikkerheten og fordelene ved dette legemidlet ikke er kjent hos denne populasjonen.

### **Eldre personer**

Vanlig anbefalt startdose med aliskiren hos eldre pasienter i alderen 65 år eller eldre er 150 mg. Hos de fleste pasienter i alderen 65 år og eldre viser dosen på 300 mg av aliskiren ingen ytterligere effekt på reduksjon av blodtrykket sammenlignet med dosen på 150 mg.

### **Andre legemidler og Rasilez HCT**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å fortelle legen din dersom du bruker følgende legemidler:

- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon).
- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, karbenoksolon, amfotericin eller penicillin G.
- legemidler som kan indusere "torsades de pointes" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika.
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika (karbamazepin).
- smertestillende legemidler slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere).
- legemidler som reduserer høyt blodtrykk inkludert metyldopa, en angiotensin II-reseptorantagonist (AII) eller en angiotensinkonverterende enzym-hemmer (se også informasjon i pkt. "Bruk ikke Rasilez HCT" og "Advarsler og forsiktighetsregler").
- legemidler som øker blodtrykket slik som noradrenalin eller adrenalin.
- digoksin eller digitalisglykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer).
- vitamin D og kalsiumsalter.
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin).
- legemidler som kan øke blodsukkernivået slik som betablokkere og diazoksid.
- legemidler for behandling av urinsyregikt, slik som allopurinol.



- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekrampes, astma, reisesyke, muskelskramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse).
- amantadin (legemiddel for behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus).
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet).
- cytotoxiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosamid.
- muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner).
- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer).
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billeddiagnostikk).
- leddgiktmedisin.

**Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:**

- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, eller vann drivende tabletter, som brukes til å øke urinproduksjonen.
- enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner, som ketokonazol.
- verapamil, et legemiddel som brukes for å senke høyt blodtrykk, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris.

**Inntak av Rasilez HCT sammen med mat og drikke**

Du bør ta dette legemidlet én gang daglig enten sammen med et lett måltid eller utenom måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør unngå å ta dette legemidlet sammen med fruktjuice og/eller drikke som inneholder planteekstrakter (inkludert urtete), siden dette kan forårsake en reduksjon i virkningen av dette legemidlet.

**Graviditet**

Du må ikke ta dette legemidlet hvis du er gravid (se avsnittet "Bruk ikke Rasilez HCT"). Slutt å bruke dette legemidlet umiddelbart og snakk med legen din dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med dette legemidlet før du blir gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for dette legemidlet. Det er ikke anbefalt under svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet ved bruk etter graviditetens tredje måned.

**Amming**

Informert legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Dette legemidlet er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan gjøre at du føler deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

**Rasilez HCT inneholder laktose og hvetestivelse (inneholder gluten)**

Dette legemidlet inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder hvetestivelse. Hvetestivelsen i dette legemidlet inneholder svært lave nivåer av gluten (mindre enn 100 ppm) og har svært liten sannsynlighet for å forårsake problemer dersom du har cøliaki. Én dose enhet inneholder ikke mer enn 100 mikrogram gluten. Dersom du har hveteallergi (forskjellig fra cøliaki) bør du ikke ta dette legemidlet. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet.

### 3. Hvordan du bruker Rasilez HCT

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Rasilez HCT kan ha blitt forskrevet til deg fordi tidligere behandling med et legemiddel inneholdende et av virkestoffene i Rasilez HCT ikke senket blodtrykket ditt tilstrekkelig. Dersom dette er tilfelle vil legen din informere deg om hvordan du skal bytte fra den tidligere behandlingen din til Rasilez HCT.

Den vanlige dosen Rasilez HCT er én tablett daglig. Den blodtrykkssenkende effekten inntreffer innen én uke etter behandlingsstart.

#### Eldre personer

Vanlig anbefalte startdose med aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos flertallet av pasienter i alderen 65 år eller eldre viser en dose med aliskiren på 300 mg ingen ytterligere fordeler når det gjelder reduisering av blodtrykket, sammenlignet med dosen på 150 mg.

#### Administrasjonsmåte

Svelg tablettene hel sammen med litt vann. Du bør ta dette legemidlet én gang daglig, alltid med eller alltid uten mat, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Pasienter bør fastsette en passende daglig tidsplan for legemiddelinntak og opprettholde et fast tidsmessig forhold med matinntak. Du bør unngå å ta dette legemidlet sammen med fruktjuice og/eller drikke som inneholder planteekstrakter (inkludert urtete). Legen din kan justere dosen din underveis i behandlingen avhengig av blodtrykket ditt.

#### Dersom du tar for mye av Rasilez HCT

Dersom du ved et uhell har tatt for mange tabletter av dette legemidlet, må du oppsøke lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

#### Dersom du har glemt å ta Rasilez HCT

Dersom du glemmer å ta en dose av dette legemidlet skal du ta det så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom du først husker den glemte dosen dagen etter skal du kun ta den neste tablettene til vanlig tid. **Du må ikke** ta en dobbelt dose (to tabletter på én gang) som erstatning for en glemt tablett.

#### Dersom du avbryter behandling med Rasilez HCT

**Du må ikke slutte å ta denne medisinen**, selv om du føler deg frisk hvis ikke legen din forteller deg at du skal slutte.

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg helt normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

**Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.**

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### Noen bivirkninger kan være alvorlige:

Et fåtall pasienter har opplevd alvorlige bivirkninger. **Snakk med legen din umiddelbart dersom noe av det følgende inntreffer:**

- Alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon), allergiske reaksjoner (hypersensitivitet) og angioødem (hvis symptomer kan være åndenød eller problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet). (*sjeldne: kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer*).
- Kvalme, tap av matlyst, mørkfarget urin eller gulfarging av hud og øyne (tegn på leversykdommer) (*frekvens ikke kjent: frekvens kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data*).

*Andre bivirkninger kan inkludere:*

Bivirkninger assosiert med hvert enkelt virkestoff kan ikke utelukkes. Bivirkningene som tidligere er rapportert med ett av de to virkestoffene (aliskiren og hydroklortiazid) i Rasilez HCT og oppført nedenfor kan forekomme ved bruk av Rasilez HCT.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Lavt kaliumnivå i blodet.
- Økning av fettstoffer i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- Diaré.
- Leddsmerter (artralgi).
- Høyt nivå av kalium i blodet.
- Svimmelhet.
- Høyt urinsyrenivå i blodet.
- Lavt magnesiumnivå i blodet.
- Lavt natriumnivå i blodet.
- Svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp.
- Redusert appetitt.
- Kvalme og brekninger.
- Kløende utslett og andre typer utslett.
- Manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- Lavt blodtrykk.
- Hudutslett (dette kan også være et tegn på allergiske reaksjoner eller angioødem – se "Sjeldne" bivirkninger nedenfor).
- Nyreproblemer inkludert akutt nyresvikt (kraftig nedsatt urinproduksjon).
- Hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem).
- Alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber).
- Palpitasjoner.
- Hoste.
- Kløe.
- Kløende utslett (urticaria).
- Forhøyede leverenzymmer.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- Økt nivå av kreatinin i blodet.
- Rødfarget hud (erytem).
- Lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden).
- Høyt kalsiumnivå i blodet.
- Høyt blodsukker.
- Forverring av diabetisk metabolsk status.
- Nedstemthet (depresjon).

- Søvnforstyrrelser.
- Hodepine.
- Prikking eller nummenhet.
- Synsforstyrrelser.
- Uregelmessige hjerteslag.
- Mageubehag.
- Forstoppelse.
- Leversykdommer som kan opptre sammen med gul hud og øyne.
- Økt overfølsomhet for sol på hud.
- Sukker i urinen.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer):

- Feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller).
- Blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi).
- Utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner).
- Forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose).
- Pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress" inkludert lungebetennelse og lungeødem).
- Sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen).
- Utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus).
- Betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rødilla prikker, feber (vaskulitt).
- Alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse).

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft).
- Svakheter.
- Blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi).
- Svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeakkumulering i det vaskulære laget i øyet (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom).
- Alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme).
- Muskelkramper.
- Sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt), svakheter (asteni).
- Feber.
- Svimmelhet med følelse av rotasjon.
- Kortpustethet.

**Snakk med legen din dersom noen av disse bivirkningene påvirker deg alvorlig. Du må kanskje slutte med Rasilez HCT.**

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Rasilez HCT

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blister etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Rasilez HCT

Virkestoffer er aliskiren og hydroklortiazid.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

- Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon klasse A, laktosemonohydrat og hvetestivelse (se pkt. 2 under «Rasilez HCT inneholder laktose og hvetestivelse»), povidon K-30, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, talkum, hypromellose substitusjonstype 2910 (3 mPa s), makrogol 4000, titandioksid (E 171).

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

- Hver tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon klasse A, laktosemonohydrat (se pkt. 2), hvetestivelse (se pkt. 2), povidon K-30, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, talkum, hypromellose substitusjonstype 2910 (3 mPa s), makrogol 4000, titandioksid (E 171), rød jernoksid (E172), gul jernoksid (E172).

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tablett

- Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon klasse A, laktosemonohydrat (se pkt. 2), hvetestivelse (se pkt. 2), povidon K-30, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, talkum, hypromellose substitusjonstype 2910 (3 mPa s), makrogol 4000, titandioksid (E 171), rød jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tablett

- Hver tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon klasse A, laktosemonohydrat (se pkt. 2), hvetestivelse (se pkt. 2), povidon K-30, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, talkum, hypromellose substitusjonstype 2910 (3 mPa s), makrogol 4000, titandioksid (E 171), rød jernoksid (E172), gul jernoksid (E172).

### **Hvordan Rasilez HCT ser ut og innholdet i pakningen**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tablett er hvite, ovale filmdrasjerte tablett merket med "LCI" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tablett er svakt gule, ovale filmdrasjerte tablett merket med "CLL" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tablett er fiolethvite, ovale filmdrasjerte tablett merket med "CVI" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tablett er lysegule, ovale filmdrasjerte tablett merket med "CVV" på én side og "NVR" på den andre siden.

PA/Alu/PVC – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tablett.

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

PVC/polyklortrifluoroetylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tablett.

Enkeltpakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56 x 1 tablett.

Multipakninger inneholdende 280 (20 pakninger á 14) tablett.

Multipakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98 (2 pakninger á 49 x 1) tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irland

### **Tilvirker**

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irland

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131

I-80058 Torre Annunziata/NA

Italia

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>