

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 25 mg laktozy (w postaci jednowodnej) oraz 24,5 skrobi pszenicznej.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 25 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 50 mg laktozy (w postaci jednowodnej) oraz 49 skrobi pszenicznej.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 25 mg laktozy (w postaci jednowodnej) oraz 24,5 skrobi pszenicznej.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 25 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 50 mg laktozy (w postaci jednowodnej) oraz 49 mg skrobi pszenicznej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Biała, obustronnie wypukła, owalna tabletki powlekana z nadrukiem „LCI” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane

Jasnożółta, obustronnie wypukła, owalna tabletki powlekana z nadrukiem „CLL” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Liliowo-biała, obustronnie wypukła, owalna tabletki powlekana z nadrukiem „CVI” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane

Jasnożółta, obustronnie wypukła, owalna tabletką powlekana z nadrukiem „CVV” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego u osób dorosłych.

Rasilez HCT jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem lub hydrochlorotiazylem stosowanymi w monoterapii.

Rasilez HCT można również zastosować zamiast dwóch osobnych leków u pacjentów, których ciśnienie krwi jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem oraz hydrochlorotiazylem, stosowanymi jednocześnie w takich samych dawkach jak w leku złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Rasilez HCT wynosi jedną tabletkę raz na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie widoczne w ciągu 1 tygodnia leczenia, a maksymalny efekt leczenia obserwuje się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni.

Dawkowanie u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem lub hydrochlorotiazylem stosowanymi w monoterapii

Przed zmianą na lek złożony o ustalonej dawce, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego z dwóch składników. O ile jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na lek złożony o ustalonej dawce.

Produkt Rasilez HCT 150 mg /12,5 mg można podawać pacjentom, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą aliskirenu 150 mg lub hydrochlorotiazylu 12,5 mg w monoterapii.

Produkt Rasilez HCT 150 mg/25 mg można podawać pacjentom, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą aliskirenu 150 mg lub hydrochlorotiazylu 25 mg w monoterapii lub za pomocą produktu leczniczego Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Produkt Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg można podawać pacjentom, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą aliskirenu 300 mg lub hydrochlorotiazylu 12,5 mg w monoterapii lub za pomocą produktu leczniczego Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Produkt Rasilez HCT 300 mg/25 mg można podawać pacjentom, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą aliskirenu 300 mg lub hydrochlorotiazylu 25 mg w monoterapii lub za pomocą produktu leczniczego Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg lub produktu leczniczego Rasilez HCT 150 mg/25 mg.

Jeśli po upływie 2-4 tygodni leczenia nie uzyska się kontroli ciśnienia tętniczego krwi, dawkę produktu Rasilez HCT można zwiększyć do dawki maksymalnej wynoszącej 300 mg/25 mg na dobę. Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb danego pacjenta i jego odpowiedzi na leczenie.

Dawkowanie w leczeniu zastępczym

Dla wygody, u pacjentów otrzymujących aliskiren i hydrochlorotiazyl w postaci oddzielnych tabletek można zastosować leczenie produktem złożonym Rasilez HCT zawierającym tę samą dawkę każdego z tych składników.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu Rasilez HCT jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasilez HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego lub u pacjentów z postępującą chorobą wątroby należy zachować ostrożność. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa aliskirenu wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rasilez HCT u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Rasilez HCT jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat i nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat ze względów bezpieczeństwa związanych z ryzykiem nadmiernej ekspozycji na aliskiren (patrz punkt 4.3, 4.4, 5.2 i 5.3). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rasilez HCT u dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Stosowanie leku Rasilez HCT w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować w całości z niewielką ilością wody. Rasilez HCT należy zażywać raz na dobę, zawsze z pokarmem lub zawsze bez, najlepiej codziennie o tej samej porze. Pacjenci powinni wybrać dogodną porę przyjmowania produktu leczniczego w ciągu dnia i utrzymywać stałe odstępy czasowe między zażyciem dawki leku a spożywaniem pokarmów. Należy unikać równoczesnego przyjmowania z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbatami ziołowymi) (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne substancje będące pochodnymi sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy po aliskiren w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremia, hiperkalcemia, objawowa hiperurykemia i oporna na leczenie hipokaliemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie produktu Rasilez HCT z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR

- $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (patrz punkt 4.2 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ogólne

Jeśli wystąpi ciężka i uporczywa biegunka, należy przerwać stosowanie produktu Rasilez HCT (patrz punkt 4.8).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemia oraz pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) były zgłaszane, zwłaszcza w wyniku połączenia produktów leczniczych wpływających na ten układ u pacjentów predysponowanych (patrz punkt 5.1). Dlatego nie zaleca się podwójnego blokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez połączenie aliskirenu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (inhibitorem ACE) lub antagonistą receptora angiotensynowego (ARB). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAAS jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

Niewydolność serca

U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca (klasy III lub IV wg NYHA – ang. New York Heart Association) należy zachować ostrożność stosując aliskiren (patrz punkt 5.1). U pacjentów z niewydolnością serca należy zachować ostrożność stosując produkt Rasilez HCT ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Stosując aliskiren u pacjentów z niewydolnością serca leczonych furosemidem lub torasemidem należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego

Po rozpoczęciu leczenia produktem Rasilez HCT może wystąpić objawowe niedociśnienie w następujących przypadkach:

- u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej lub u pacjentów z niedoborem sodu (np. przyjmujących duże dawki leków moczopędnych) lub
- przy równoczesnym stosowaniu aliskirenu z innymi środkami działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Objętość wewnątrznaczyniową lub niedobór sodu należy wyrównać przed podaniem produktu Rasilez HCT lub rozpocząć leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenie równowagi elektrolitowej

Stosowanie produktu Rasilez HCT można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek występującej równocześnie hipomagnezdemii. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą soli lub przednerkowym (kardiogennym) zaburzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazidu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Rasilez HCT do czasu uzyskania stabilnej równowagi potasowej. Pomimo tego, że hipokaliemia może być spowodowana przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych, równoczesne przyjmowanie aliskirenu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów poddawanych szybkiej diurezie, pacjentów przyjmujących nieodpowiednią ilość elektrolitów z pożywieniem oraz u pacjentów równocześnie leczonych kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Odwrotnie, po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić wcześniej występującą hiponatremię. Obserwowano hiponatremię, której towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazidu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasilez HCT rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, należy przerwać jego stosowanie do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

Nie istnieją dane świadczące o tym, że przyjmowanie produktu Rasilez HCT mogłoby zmniejszyć lub chronić przed hiponatremią wywołaną lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest zwykle niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo monitorować celem wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie potasu, sodu i magnezu.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasilez HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasilez HCT wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie z moczem magnezu, co może spowodować hipomagnezdemię (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek i przeszczepienie nerki

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podczas stosowania produktu Rasilez HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowo monitorować stężenie elektrolitów w surowicy krwi, w tym potasu, kreatyniny oraz kwasu moczowego. Stosowanie produktu Rasilez HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub bezmoczem (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Rasilez HCT u pacjentów we wczesnym

okresie po przeszczepieniu nerki. Produkt Rasilez HCT należy stosować z ostrożnością u pacjentów we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku.

Należy zachować ostrożność stosując aliskiren u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. skutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak jest danych dotyczących stosowania produktu Rasilez HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu Rasilez HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego lub u pacjentów z postępującą chorobą wątroby należy zachować ostrożność. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, bądź kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Zwężenie tętnicy nerkowej i nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Rasilez HCT u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Jednakże, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie leku.

Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia aliskirenem po jego wprowadzeniu do obrotu obserwowano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). U pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów wskazujących na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy wskazujące na obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB (patrz punkt 4.8).

W porejestacyjnym badaniu obserwacyjnym, jednoczesne podawanie aliskirenu z inhibitorem ACE lub ARB wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Mechanizm tego działania nie został ustalony. Na ogół, nie zaleca się podwójnego blokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez połączenie aliskirenu z inhibitorem ACE lub ARB (patrz punkt „Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)” powyżej oraz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów mających predyspozycje do nadwrażliwości należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rasilez HCT i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy wskazujące na reakcje alergiczne, szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk twarzy, kończyn, oczu, ust lub języka. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego tocznia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. W przypadku jakichkolwiek objawów lub podejrzenia klinicznego tocznia rumieniowatego układowego należy niezwłocznie przerwać przyjmowanie produktu Rasilez HCT oraz wprowadzić odpowiednie leczenie i monitorowanie, dopóki oznaki i objawy choroby nie ustąpią.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być konieczne dostosowanie dawki insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasilez HCT jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii (patrz punkt 4.3).

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi ze względu na zmniejszony klirens kwasu moczowego, oraz powodować lub nasilać hiperurykemię, jak również prowadzić do wystąpienia dny moczanowej u podatnych pacjentów.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasilez HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasilez HCT wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem Rasilez HCT wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta

Sulfonamidy albo leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą wywołać reakcję idiosynkratyczną powodującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu

godzin do tygodni po rozpoczęciu przyjmowania leku. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania leku tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane, należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Ogólne

Nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną lub zaburzeniami ukrwienia ośrodkowego układu nerwowego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, reakcje te występują jednak częściej u pacjentów z alergią lub astmą.

Substancje pomocnicze

Produkt Rasilez HCT zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy całkowitej lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt Rasilez HCT zawiera skrobię pszeniczną. Skrobia pszeniczna w tym leku zawiera jedynie bardzo niewielkie ilości glutenu (poniżej 100 ppm) i jest bardzo mało prawdopodobne, że wywoła zaburzenia u osób chorych na celiakię. Jedna dawka nie zawiera więcej niż 100 mikrogramów glutenu. W przypadku alergii na pszenicę (niebędącej celiakią) nie należy przyjmować tego leku. Należy poradzić się lekarza prowadzącego przed przyjęciem tego leku.

Dzieci i młodzież

Aliskiren jest substratem *glikoproteiny P* (P-gp) i istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem transportera leków związanych z glikoproteiną P. Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość (patrz punkt 5.2 i 5.3). Dlatego Rasilez HCT jest przeciwwskazany u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat i nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat (patrz punkt 4.2 i 4.3). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności aliskirenu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Rasilez HCT

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy

Działanie aliskirenu oszczędzające potas zmniejsza utratę potasu wywołaną przez hydrochlorotiazyd. Jednakże, przypuszcza się, że wpływ hydrochlorotiazidu na stężenie potasu w surowicy krwi może być wzmożony przez inne leki powodujące utratę potasu oraz hipokaliemię (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G, pochodne kwasu salicylowego). Odwrotnie, równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi

W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Rasilez HCT z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory

COX-2), kwas acetylosalicylowy i nioselektywne NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. NLPZ mogą również osłabiać działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu i hydrochlorotiazydu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Rasilez HCT z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Inne przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Rasilez HCT może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. W związku z tym należy zachować ostrożność w przypadku podawania leku z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Dodatkowe informacje o interakcjach aliskirenu

Stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Silne inhibitory P-gp

W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość C_{max} aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Zwiększenie to może być wyższe w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.2)

Sok owocowy i napoje zawierające wyciągi roślinne

Podawanie soku owocowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} aliskirenu. Jednoczesne podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 38%. Jednoczesne podawanie soku pomarańczowego lub jabłkowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 62% lub 63%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez sok owocowy polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyją aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy pić soku owocowego w czasie stosowania produktu Rasilez HCT. Nie oceniano wpływu napojów zawierających wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe) na wchłanianie aliskirenu. Jednak związki, które mogą hamować wychwytywanie aliskirenu przez polipeptydy transportujące aniony organiczne są powszechnie obecne w owocach, warzywach i wielu innych produktach roślinnych. Dlatego też, równocześnie z produktem Rasilez HCT nie należy podawać napojów zawierających wyciągi roślinne, w tym herbaty ziołowe.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) z zastosowaniem aliskirenu, antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE)

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE), antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAAS w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu

Interakcje z P-gp

W badaniach nieklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. *efflux system*) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią (patrz punkt 5.2). Ryfampicyna, która jest induktorem glikoproteiny P, w badaniu klinicznym zmniejszała dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

Umiarkowane inhibitory P-gp

Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach nieklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się rutynowe monitorowanie stężenia potasu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Furosemid i torasemid

Równoczesne stosowanie aliskirenu i furosemidu podawanych doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę aliskirenu, ale zmniejszało ekspozycję na furosemid o 20-30% (nie badano wpływu aliskirenu na furosemid podawany domięśniowo lub dożylnie). Po podaniu wielokrotnym furosemidu (60 mg/dobę) w skojarzeniu z aliskirenem (300 mg/dobę) pacjentom z niewydolnością serca, wydalanie sodu z moczem oraz objętość moczu zmniejszyły się w ciągu pierwszych 4 godzin odpowiednio o 31% i 24% w porównaniu z furosemidem podawanym w monoterapii. Średnia masa ciała pacjentów, którym podawano równocześnie furosemid i aliskiren w dawce 300 mg wynosiła 84,6 kg i była większa niż masa ciała pacjentów, u których stosowano furosemid w monoterapii (83,4 kg). W przypadku stosowania aliskirenu w dawce 150 mg/dobę obserwowano mniejsze zmiany w farmakokinetyce i skuteczności furosemidu.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały, by używano większych dawek torasemidu po jednoczesnym podaniu z aliskirenem. Uważa się, że wydalanie torasemidu przez nerki odbywa się za pośrednictwem

nośników anionów organicznych (OAT). Aliskiren jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki i tylko 0,6% dawki aliskirenu znajduje się w moczu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Ponieważ jednak wykazano, że aliskiren jest substratem polipeptydu 1A2 transportującego aniony organiczne (OATP1A2) (patrz punkt „Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP) poniżej), istnieje ryzyko, że aliskiren zmniejszy ekspozycję na torasemid znajdujący się w osoczu poprzez zaburzenie procesu wchłaniania.

Dlatego, u pacjentów stosujących równocześnie aliskiren i furosemid lub torasemid podawane doustnie, aby uniknąć zmian w objętości płynów pozakomórkowych i potencjalnego gromadzenia się płynów, zaleca się monitorowanie działania furosemidu i torasemidu w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu, torasemidu lub aliskirenu (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

Nie oceniano wpływu aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny.

Interakcje z pokarmem

Chociaż wykazano, że pokarmy (o małej lub dużej zawartości tłuszczu) znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu, wykazano, że skuteczność aliskirenu była podobna podczas zażywania z lekkim posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 4.2). Dostępne dane kliniczne nie wskazują na addytywne działanie różnego rodzaju pokarmu i (lub) napojów, jednak nie oceniano zdolności do zmniejszania biodostępności aliskirenu wskutek tego działania addytywnego, stąd nie można go wykluczyć. Należy unikać równoczesnego podawania aliskirenu z sokiem owocowym lub napojami zawierającymi wyciągi roślinne, w tym herbaty ziołowe.

Farmakokinetyczne interakcje z innymi produktami leczniczymi

- Produkty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Równoczesne podawanie aliskirenu z metforminą (↓28%), amlodypiną (↑29%) lub cymetydyną (↑19%) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości C_{max} lub AUC aliskirenu. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i C_{max} aliskirenu w stanie stacjonarnym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie aliskirenu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.
- Dostępność biologiczna digoksyny oraz werapamilu może być nieznacznie zmniejszona przez aliskiren.

Interakcje z cytochromem CYP450

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4, dlatego nie należy spodziewać się aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz inne informacje dotyczące glikoproteiny P w punkcie 4.5).

Substraty lub słabe inhibitory P-gp

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej aliskirenu. Produkty

indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą więc zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu.

– *Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)*

Badania niekliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje między lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz punkt „Sok owocowy i napoje zawierające wyciągi roślinne”).

Dodatkowe informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

Podane poniżej leki mogą wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi w przypadku równoległego stosowania:

Lit

Tiazydy zmniejszają klirens nerkowy litu, z tego względu stosowanie hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko zatrucia litem. Nie zaleca się równoczesnego podawania litu oraz hydrochlorotiazydu. W razie konieczności stosowania obydwu leków, należy rzetelnie monitorować stężenie litu w surowicy krwi.

Produkty lecznicze, które mogą wywołać torsade de pointes

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać *torsade de pointes*, szczególnie z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi

Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Hydrochlorotiazyd może osłabiać odpowiedź na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

Digoksyna i inne glikozydy naparstnicy

Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydowe leki moczopędne jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy.

Witamina D i sole wapnia

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe)

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając metforminę, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym

hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazynu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwocholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwocholinergicznych (np. atropina, biperiden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.

Amantadyna

Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.

Żywice jonowymiennne

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazynu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawki hydrochlorotiazynu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazynu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie zminimalizować interakcję.

Leki cytotoksyczne

Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe takich jak pochodne kurary.

Alkohol, barbiturany i leki narkotyczne

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych równocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego metylo dopą i hydrochlorotiazynem.

Jodowe środki kontrastujące

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Alskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów

i śmierć noworodków podczas stosowania w drugim i trzecim trymestrze. Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazydu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w celu leczenia obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza krwi oraz hipoperfuzji łożyskowej, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w leczeniu samoistnego nadciśnienia u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Dotychczas nie przeprowadzono specjalistycznych badań klinicznych z tym produktem złożonym, dlatego też nie należy stosować produktu Rasilez HCT w pierwszym trymestrze ciąży lub u kobiet planujących ciążę, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na inne dogodnie leczenie zastępcze. W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, stosowanie produktu Rasilez HCT należy przerwać tak szybko jak jest to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren przenika do mleka ludzkiego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu Rasilez HCT w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Rasilez HCT w czasie karmienia piersią, należy stosować jak najmniejsze dawki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Rasilez HCT wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że w czasie przyjmowania produktu Rasilez HCT sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt Rasilez HCT oceniano pod kątem bezpieczeństwa stosowania u ponad 3 900 pacjentów, w tym u 700 pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy oraz u 190 leczonych przez ponad 1 rok. Częstość występowania działań niepożądanych nie wykazywała związku z płcią, wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, rasą lub przynależnością do danej grupy etnicznej. Leczenie produktem Rasilez HCT powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg/25 mg. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym obserwowanym w czasie stosowania leku Rasilez HCT jest biegunka. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Rasilez HCT (aliskiren i hydrochlorotiazyd) i wymienione w tabelarycznym zestawieniu działań niepożądanych mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Rasilez HCT.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych leku wymiona poniżej jest uporządkowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Rasilez HCT lub po zastosowaniu w monoterapii jednego lub obydwu ze składników przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu więcej niż jednego ze składników produktu złożonego, w tabeli niżej podano najwyższą częstość występowania danego działania niepożądanego.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość występująca niekiedy z plamicą ^h
Bardzo rzadko	Agranulocytoza ^h , zahamowanie czynności szpiku kostnego ^h , niedokrwistość hemolityczna ^h , leukopenia ^h
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna ^h
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne ^a , reakcje nadwrażliwości ^{a,h}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia ^h
Często	Hiperurykemia ^h , hipomagnezemia ^h
Rzadko	Hiperkalcemia ^h , hiperglikemia ^h , pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej ^h
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna ^h
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja ^h , zaburzenia snu ^h
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Ból głowy ^h , parestezja ^h
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia ^h
Nieznana	Jaskra ostra zamykającego się kąta ^h , nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką ^h
Zaburzenia ucha i błędnika	
Częstość nieznana	Zawroty głowy ^a
Zaburzenia serca	
Często	Zawroty głowy ^{a,h}
Niezbyt często	Kołatanie serca ^a , obrzęk obwodowy ^a
Rzadko	Arytmie serca ^h
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne ^h
Niezbyt często	Niedociśnienie ^{c,a}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel ^a
Bardzo rzadko	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc) ^h
Częstość nieznana:	Duszność ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka ^{c,a,h} , zmniejszony apetyt ^h , nudności i wymioty ^{a,h}
Rzadko	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej ^h , zaparcie ^h
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki ^h
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa ^h , żółtaczką ^{a,h}

Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby ^{a,*} , zapalenie wątroby ^a , niewydolność wątroby ^{a,**}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne formy wysypki ^{a,h}
Niezbyt często	Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^a , martwica toksyczno-rozplywna naskórka ^a , zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej ^a , świąd ^a
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy ^a , rumień ^a , reakcje nadwrażliwości na światło ^h
Bardzo rzadko	Skórne reakcje tocznio-podobne ^h , uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego ^h , martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczna martwica naskórka ^h
Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^h
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból stawów ^a
Nieznana	Skurcz mięśni ^h
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek ^{a,h} , zaburzenia czynności nerek ^a
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek ^h
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja ^h
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Oslabienie ^h , gorączka ^h
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów ^h
Często	Hiperkaliemia ^a , hiponatremia ^{c,a,h}
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^a
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^a , zmniejszenie wartości hematokrytu ^a , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^a , cukromocz ^h

^c Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Rasilez HCT

^a Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu aliskirenu w monoterapii

^h Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu hydrochlorotiazidu w monoterapii

* Pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby z objawami klinicznymi i potwierdzone laboratoryjnie bardziej znaczące zaburzenia czynności wątroby.

** W tym zgłoszony po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jeden przypadek 'piorunującej niewydolności wątroby' dla którego nie można wykluczyć związku przyczynowego z aliskirenem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Biegunka

Biegunka jest zależnym od dawki działaniem niepożądanym aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych, częstość występowania biegunki u pacjentów leczonych produktem Rasilez HCT wynosiła 1,3% w porównaniu do 1,4% dla pacjentów leczonych aliskirenem lub 1,9% dla pacjentów leczonych hydrochlorotiazylem.

Stężenie potasu w surowicy krwi

W dużym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, przeciwstawne wpływy aliskirenu (150 mg lub 300 mg) i hydrochlorotiazidu (12,5 mg lub 25 mg) na stężenie potasu w surowicy krwi, w przybliżeniu równoważyły się u wielu pacjentów. W przypadku innych pacjentów, jeden lub drugi wpływ może być dominujący. U pacjentów z grupy ryzyka, należy wykonywać w stosownych odstępach czasu okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi w celu wykrycia prawdopodobnego zaburzenia równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dodatkowa informacja o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu Rasilez HCT, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych.

Aliskiren

W czasie leczenia aliskirenem występowały reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, z częstością porównywalną do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB)).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego lub reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB.

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Hemoglobina i hematokryt

Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych leków działających na układ renina-angiotensyna, takich jak inhibitory ACE i ARB.

Stężenie potasu w surowicy

W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania aliskirenu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 8-tygodniowym badaniu u 267 pacjentów z nadciśnieniem w wieku od 6 do 17 lat, w większości z nadwagą/otyłych, a następnie w badaniu uzupełniającym z udziałem 208 pacjentów, których leczono przez 52 tygodnie. Przeprowadzono dodatkowe, trwające od 52. do 104. tygodnia, nieinterwencyjne, kontynuacyjne badanie obserwacyjne z udziałem 106 pacjentów (bez zastosowania żadnego badanego

leczenia), mające na celu ocenę długookresowego bezpieczeństwa odnośnie wzrostu i rozwoju u dzieci z nadciśnieniem tętniczym (pierwotnym lub wtórnym) w wieku od 6 do 17 lat w punkcie wyjściowym w badaniu głównym, uprzednio leczonych za pomocą aliskirenu. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci były na ogół podobne do tych obserwowanych u osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym. Nie obserwowano ogólnego, klinicznie niekorzystnego wpływu na pacjentów w wieku dziecięcym 6-17 lat po leczeniu aliskirenem powyżej jednego roku, w oparciu o ocenę rozwoju fizycznego u pacjentów z pierwotnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, oraz ocenę rozwoju funkcji neuropoznawczych dokonywaną wyłącznie u pacjentów z wtórnym nadciśnieniem tętniczym (19 pacjentów: 9 pacjentów uprzednio leczonych aliskirenem i 10 pacjentów uprzednio leczonych enalaprylem). Informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd był powszechnie przepisywany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Rasilez HCT. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazydem, zgłaszano działania niepożądane wymienione w tabeli powyżej, oznaczone literą „h”.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią, hiponatremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmożoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą mdłości i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze mięśni i (lub) wyraźne zaburzenia rytmu serca związane z równoczesnym przyjmowaniem glikozydów naporstnicy lub pewnych leków przeciwarrytmicznych.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; inhibitor reniny, kod ATC: C09XA52

Rasilez HCT zawiera łącznie dwie substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym w celu normalizacji ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: aliskiren należy do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny, a hydrochlorotiazyd do grupy tiazydowych leków moczopędnych. Skojarzenie tych substancji o wzajemnie uzupełniającym się mechanizmie działania powoduje addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie krwi w stopniu większym niż po podaniu każdej z tych substancji osobno.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnym po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory enzymu przekształcającego angiotensynę (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II (ARB)) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne wpływu na aktywność reninową osocza nie są znane.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku peak-to-trough dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia (12 miesięcy) i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Dostępne są wyniki badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego, gdy aliskiren stosowano w skojarzeniu z lekiem moczopędnym- hydrochlorotiazylem, antagonistą kanału wapniowego- amlodypiną oraz lekiem beta-adrenolitycznym- atenololem. Wymienione leczenie skojarzone były skuteczne i dobrze tolerowane.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazylem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tetniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz w bardzo podeszłym wieku (30% ≥ 75 lat) aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotne statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu

z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku. W zbiorczej analizie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, pochodzących z badań klinicznych trwających do 12 miesięcy, nie obserwowano statystycznie znamiennej różnicy w obniżeniu ciśnienia krwi pomiędzy aliskirenem w dawce 300 mg a aliskirenem w dawce 150 mg u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki, ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory o etiologii niedokrwiennej, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości późnoskurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtarzających się zawałów serca, udarów i nagłego zgonu po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR < 60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Ostateczne wyniki badania wskazały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego punktu końcowego wynosi 1,097 na korzyść placebo (przedział ufności 95,4%: 0,987; 1,218, dwustronny $p=0,0787$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo (38,2% w porównaniu z 30,3%). W szczególności stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności nerek (14,5% w porównaniu z 12,4%), hiperkaliemii (39,1% w porównaniu z 29,0%), zdarzeń związanych z niedociśnieniem (19,9% w porównaniu z 16,3%) i punktów końcowych związanych z potwierdzonym udarem mózgu (3,4% w porównaniu z 2,7%). Wzrost częstości występowania udaru mózgu był większy u pacjentów z niewydolnością nerek.

Aliskiren w dawce 150 mg (zwiększanej do 300 mg, w przypadku tolerancji) dodany do konwencjonalnej terapii oceniano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 1 639 pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, hospitalizowanych z powodu incydentu ostrej niewydolności serca (stopnia III-IV wg NYHA), którzy w chwili rozpoczęcia badania byli hemodynamicznie stabilni. Pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponowna hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu 6 miesięcy; drugorzędowe punkty końcowe oceniano w ciągu 12 miesięcy.

Badanie wykazało brak korzyści ze stosowania aliskirenu, podawanego dodatkowo do standardowego leczenia ostrej niewydolności serca, oraz zwiększenie ryzyka zdarzeń dotyczących układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą. Wyniki badania wskazywały na nieistotny wpływ aliskirenu przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% przedział ufności: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren

w porównaniu z placebo). Zgłaszano różne skutki leczenia aliskirenem w odniesieniu do ogólnej śmiertelności w ciągu 12 miesięcy, zależnie od występowania lub braku cukrzycy. W podgrupie pacjentów z cukrzycą współczynnik ryzyka wynosił 1,64 na korzyść placebo (95% przedział ufności: 1,15-2,33), natomiast współczynnik ryzyka w podgrupie pacjentów bez cukrzycy wynosił 0,69 na korzyść aliskirenu (95% przedział ufności: 0,50-0,94); wartość p dla interakcji = 0,0003. W grupie aliskirenu obserwowano zwiększenie częstości występowania hiperkaliemii (20,9% w porównaniu z 17,5%), zaburzeń czynności nerek/niewydolności nerek (16,6% w porównaniu z 12,1%) oraz hipotensji (17,1% w porównaniu z 12,6%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i częstość ta była większa u pacjentów z cukrzycą.

Aliskiren oceniano pod względem korzystnego wpływu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych w randomizowanym badaniu kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 7064 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, spośród których u 62% występowało nadciśnienie w wywiadzie. Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca.

W badaniu tym aliskiren podawany w docelowej dawce 300 mg porównywano z enalaprylem podawanym w docelowej dawce 20 mg, gdy leki te dołączano do standardowego leczenia zawierającego beta-adrenolityk (i antagonistę receptora mineralokortykoidowego u 37% pacjentów) oraz lek moczopędny podawany w razie potrzeby. W badaniu oceniano także leczenie skojarzone aliskirenem i enalaprylem. Średni czas trwania obserwacji wyniósł 3,5 roku. Ostateczne wyniki badania nie wykazały statystycznie, że aliskiren był nie gorszy od enalaprylu w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jednak zasadniczo nie było różnicy w obserwowanych odsetkach częstości występowania pomiędzy aliskirenem a enalaprylem (współczynnik ryzyka 0,99 przy 95% przedziale ufności: 0,90-1,10). Nie odnotowano istotnej korzyści w związku z dodaniem aliskirenu do leczenia enalaprylem (pierwszorzędowy punkt końcowy: współczynnik ryzyka 0,93 przy 95% przedziale ufności: 0,85-1,03; p=0,1724, leczenie skojarzone w por. z enalaprylem). Skutki leczenia były podobne u pacjentów z cukrzycą i z niewydolnością nerek. Częstość występowania potwierdzonego udaru nie różniła się istotnie pomiędzy grupami leczonymi aliskirenem a enalaprylem (4,4% w por. z 4,0%; HR 1,12; 95% CI 0,848; 1,485) lub pomiędzy grupami otrzymującymi leczenie skojarzone a leczenie enalaprylem (3,7% w por. z 4,0%; HR 0,93; 95% CI 0,697; 1,251). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych miała tendencję wzrostową u pacjentów z cukrzycą lub z GFR <60 ml/min/1,73 m² pc. lub w wieku ≥ 65 lat; jednak nie było różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi aliskirenem a pacjentami leczonymi enalaprylem.

Częstość występowania pewnych zdarzeń niepożądanych była podobna w grupach otrzymujących aliskiren i grupach otrzymujących enalapryl, natomiast obserwowano zwiększoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych po leczeniu skojarzonym aliskirenem i enalaprylem: hiperkaliemii (21,4%, 13,2% i 15,9%, odpowiednio dla leczenia skojarzonego, aliskirenu i enalaprylu); zaburzeń czynności nerek/niewydolności nerek (23,2%, 17,4% i 18,7%) oraz zdarzeń związanych z hipotensją (27,0%, 22,3% i 22,4%).

Odnotowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania omdleń w grupie otrzymującej leczenie skojarzone aliskirenem i enalaprylem w porównaniu z leczeniem enalaprylem w całej populacji badania (4,2% w por. z 2,8%; RR 1,51, 95% CI 1,11-2,05) oraz w podgrupach z niewydolnością serca klasy I/II wg NYHA (4,9% w por. z 3,0%; RR 1,62, 95% CI 1,14-2,29).

Częstość występowania migotania przedsionków wyniosła 11,1%, 13,3% i 11,0% odpowiednio w grupie otrzymującej leczenie skojarzone, aliskiren i enalapryl.

Odnotowano również statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania niewydolności serca i udaru niedokrwiennego w przypadku leczenia aliskirenem w porównaniu z leczeniem enalaprylem u pacjentów z nadciśnieniem klasy I/II wg NYHA oraz zwiększenie częstości występowania przewlekłej niewydolności serca i dodatkowych skórczów komorowych u pacjentów z nadciśnieniem klasy III/IV wg NYHA. W leczeniu skojarzonym aliskirenem i enalaprylem odnotowano statystycznie istotne różnice w częstości występowania duszniczy bolesnej, w porównaniu do leczenia

enalaprylem.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w wynikach dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem w wywiadzie i przewlekłą niewydolnością serca klasy I-II, w porównaniu z całą populacją badania.

Hydrochlorotiazyd

Leki moczopędne z grupy tiazydów działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻ poprzez konkurowanie o miejsca Cl⁻, w wyniku czego wpływają one na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w ilościach w przybliżeniu równoważnych, oraz pośrednio przez to działanie moczopędne zmniejszając objętość osocza, co następnie zwiększa aktywność reninową osocza, wydzielanie aldosteronu, wydalanie potasu z moczem i zmniejsza stężenie potasu we krwi.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 622 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

Aliskiren/hydrochlorotiazyd

W badaniach klinicznych produkt Rasilez HCT podawano raz na dobę ponad 3 900 pacjentom z nadciśnieniem.

U pacjentów z nadciśnieniem podawanie produktu Rasilez HCT raz na dobę spowodowało zależne od dawki obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, a efekt ten utrzymywał się przez cały 24-godzinny odstęp pomiędzy dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest w dużym stopniu widoczne w ciągu pierwszego tygodnia leczenia, a maksymalny efekt terapii występuje na ogół po 4 tygodniach. Efekt obniżenia ciśnienia krwi utrzymywał się podczas przewlekłego leczenia i był niezależny od wieku, płci, wskaźnika masy ciała oraz przynależności do grupy etnicznej. Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki produktu złożonego utrzymywało się przez 24 godziny. Po zakończeniu leczenia aliskirenem (aliskiren w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem lub bez), następował stopniowy powrót ciśnienia krwi do wartości wyjściowych (3-4 tygodnie) i nie stwierdzono dowodów na występowanie efektu z odbicia.

Działanie produktu Rasilez HCT analizowano w badaniu z grupą kontrolną placebo z udziałem 2 762 pacjentów z nadciśnieniem, u których rozkurczowe ciśnienie krwi wynosiło ≥ 95 mmHg i < 110 mmHg (średnie ciśnienie krwi wynosiło 153,6/99,2 mmHg). W tym badaniu Rasilez HCT w dawkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg spowodował zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (skurczowe/rozkurczowe) odpowiednio o wartości od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 7,5/6,9 mmHg w grupie placebo. Silniejsze obniżenie ciśnienia krwi po podaniu tych dawek produktu złożonego było również istotnie większe niż po podaniu odpowiednich dawek aliskirenu i hydrochlorotiazylu stosowanych osobno. Skojarzenie aliskirenu i hydrochlorotiazylu zneutralizowało zwiększenie aktywności reninowej osocza w reakcji na hydrochlorotiazyl.

Po podaniu leku pacjentom z nadciśnieniem, jak np. u pacjentów ze znacznym nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg i (lub) rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg), Rasilez HCT w dawkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg podawany bez stopniowego zwiększania dawki po przejściu z monoterapii, odznaczał się istotnie większymi wskaźnikami kontroli ciśnienia skurczowego/rozkurczowego ($< 140/90$ mmHg) niż odpowiadające mu monoterapie. W tej populacji Rasilez HCT w dawce od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg powodował zależne od dawki zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o wartości od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, uzyskując tym samym istotną przewagę nad odpowiadającymi mu monoterapiami. Bezpieczeństwo stosowania leczenia złożonego było podobne jak w przypadku odpowiadających mu monoterapii, niezależnie od stopnia nadciśnienia bądź obecności lub braku dodatkowego ryzyka sercowo-naczyniowego. Niedociśnienie tętnicze i związane z nim działania niepożądane występowały niezbyt często w leczeniu produktem złożonym, a częstość ich występowania nie wzrastała u osób w podeszłym wieku.

W badaniu, do którego zrandomizowano 880 pacjentów nie uzyskujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie aliskirenem w dawce 300 mg, podanie leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyd w dawce 300 mg/25 mg spowodowało obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 15,8/11,0 mmHg, co było znacznie silniejsze niż po zastosowaniu 300 mg aliskirenu w monoterapii. W badaniu, do którego zrandomizowano 722 pacjentów nie uzyskujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg, podanie leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyd w dawce 300 mg/25 mg spowodowało obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 16,78/10,7 mmHg, co było znacznie silniejsze niż po zastosowaniu samego hydrochlorotiazydu w dawce 25 mg.

W innym badaniu klinicznym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Rasilez HCT były również oceniane w grupie 489 otyłych pacjentów z nadciśnieniem, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (wyjściowe ciśnienie skurczowe/rozkurczowe 149,4/96,8 mmHg). W tej trudnej do leczenia populacji, produkt Rasilez HCT obniżył ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe/rozkurczowe) o 15,8/11,9 mmHg w porównaniu do wartości 15,4/11,3 mmHg po podaniu irbesartanu/hydrochlorotiazydu, 13,6/10,3 mmHg po podaniu amlodypiny/hydrochlorotiazydu oraz 8,6/7,9 mmHg po podaniu hydrochlorotiazydu w monoterapii, przy podobnym bezpieczeństwie stosowania jak w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

W badaniu, do którego zrandomizowano 183 pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 105 i < 120 mmHg), schemat leczenia aliskirenem z opcją dodania hydrochlorotiazydu w dawce 25 mg okazał się bezpieczny i skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi.

Dzieci i młodzież

W wielośrodkowym randomizowanym 8-tygodniowym badaniu w zakresie monoterapii aliskirenem z zastosowaniem podwójnej ślepej próby (3 grupy dawkowania według kategorii masy ciała [≥ 20 kg do < 50 kg; ≥ 50 kg do < 80 kg; ≥ 80 kg do ≤ 150 kg]: niska 6,25/12,5/25 mg [$0,13$ - $0,31$ mg/kg]; średnia 37,5/75/150 mg [$0,75$ - $1,88$ mg/kg] i wysoka dawka 150/300/600 mg [$3,0$ - $7,5$ mg/kg], z dużą różnicą pomiędzy grupami przyjmującymi niską, średnią i wysoką dawkę [1:6:24]) u 267 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem w wieku od 6 do 17 lat, w większości z nadwagą/otyłością, aliskiren obniżał ciśnienie krwi według pomiarów w gabinecie i pomiarów ambulatoryjnych w sposób zależny od dawki w ciągu pierwszych 4 tygodni etapu określania dawki badania (etap 1). Jednak podczas kolejnego 4-tygodniowego etapu odstawienia (etap 2) działanie aliskirenu pokrywało się z działaniem obserwowanym u pacjentów przechodzących na placebo we wszystkich grupach dawkowania (niska, $p=0,8894$; średnia, $p=0,9511$; wysoka, $p=0,0563$). Średnia różnica pomiędzy aliskirenem a placebo dla grup przyjmujących niską i średnią dawkę wynosiła $< 0,2$ mmHg. Leczenie aliskirenem było dobrze tolerowane w tym badaniu.

To badanie zostało wydłużone poprzez przeprowadzenie 52-tygodniowego randomizowanego badania z podwójną ślepą próbą w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności aliskirenu w

porównaniu z enalaprylem u 208 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem w wieku od 6 do 17 lat (na początku poprzedniego badania). Dawka początkowa dla każdej grupy została przypisana w zależności od masy ciała w ramach trzech grup: ≥ 20 do < 50 kg, ≥ 50 do < 80 kg i ≥ 80 do ≤ 150 kg. Dawka początkowa dla aliskirenu wynosiła 37,5/75/150 mg odpowiednio w grupie z niską, średnią i wysoką masą ciała. Dawka początkowa enalaprylu wynosiła odpowiednio 2,5/5/10 mg w grupie z niską, średnią i wysoką masą ciała. Opcjonalne miareczkowanie odpowiednich dawek leku do kolejnego najwyższego poziomu dawki na podstawie masy ciała było dostępne poprzez podwojenie dawki za pomocą dwóch dopuszczalnych miareczkowań dawki, do 600 mg (najwyższa badana dawka u dorosłych) w przypadku aliskirenu i 40 mg w przypadku enalaprylu w grupie masy ciała ≥ 80 do ≤ 150 kg, jeśli było to konieczne z medycznego punktu widzenia w celu kontrolowania średniego spoczynkowego skurczowego ciśnienia krwi (tj. msSBP powinno znajdować się poniżej 90. percentyla pod względem wieku, płci i wzrostu). Ogólnie rzecz biorąc, średni wiek pacjentów wynosił 11,8 lat, a 48,6% pacjentów należało do grupy wiekowej 6-11 lat, a 51,4% do grupy wiekowej 12-17 lat. Średnia masa ciała wynosiła 68,0 kg, a u 57,7% pacjentów wskaźnik BMI był wyższy niż 95. percentyla dla wieku i płci lub równy 95. percentylowi. Na końcu tego badania kontynuacyjnego zmiany w msSBP w porównaniu do wartości wyjściowej były podobne w przypadku aliskirenu w porównaniu z enalaprylem (-7,63 mmHg w porównaniu do -7,94 mmHg) w pełnym zestawie danych. Jednak istotne różnice w badaniach równoważności nie zostały utrzymane, kiedy przeprowadzono analizę na zestawie danych zgodnych z protokołem, w której zmiana średniej najmniejszych kwadratów z msSBP w porównaniu z wartością wyjściową wynosiła -7,84 mmHg w przypadku aliskirenu i -9,04 mmHg w przypadku enalaprylu. Oprócz tego ze względu na możliwość zwiększenia dawki w przypadku wystąpienia konieczności medycznej kontroli msSBP, nie można wyciągnąć wniosków co do dawkowania aliskirenu u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat.

Po pierwszym 52-tygodniowym badaniu kontynuacyjnym, kwalifikujący się pacjenci, zarówno chłopcy, jak i dziewczynki, w wieku od 6 do 17 lat z pierwotnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym zostali włączeni do trwającego od 52. do 104. tygodnia nieinterwencyjnego kontynuacyjnego badania obserwacyjnego bez zastosowania leczenia, mającego na celu ocenę długookresowego wpływu na wzrost i rozwój dzieci, w oparciu o pomiary wzrostu i masy ciała, z dodatkowymi ocenami funkcji neuropoznawczych i ocenami czynności nerek jako kontrolnymi pomiarami przeprowadzanymi wyłącznie u pacjentów z wtórnym nadciśnieniem tętniczym (19 pacjentów: 9 pacjentów uprzednio leczonych aliskirenem i 10 pacjentów uprzednio leczonych enalaprylem).

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w średnich zmianach we wzroście, masie ciała lub wskaźniku BMI pomiędzy grupami leczenia w okresie od punktu wyjściowego do wizyty 18. w ramach oceny długookresowej (tydzień 104) (główna analiza).

U pacjentów po tygodniu 104 (na wizycie 19. w ramach oceny długookresowej [tydzień 156]) odnotowano długookresowe średnie obniżenie względem punktu wyjściowego w wartościach wzrostu i wskaźnika BMI w obu grupach leczenia, z w niewielkim stopniu znacznie większym obniżeniem wartości w przypadku grupy przyjmującej aliskiren, w porównaniu do grupy przyjmującej enalapryl.

Odnotowano wyższe długookresowe średnie zwiększenie względem punktu wyjściowego w zakresie wzrostu po tygodniu 104 (na wizycie 19. w ramach oceny długookresowej [tydzień 156], pacjenci z wtórnym nadciśnieniem tętniczym) w porównaniu do zwiększenia wartości zaobserwowanego po tygodniu 52 (na wizycie 18. w ramach oceny długookresowej [tydzień 104], pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), co jest oczekiwane u rozwijających się dzieci.

Wyniki ocen funkcji neuropoznawczych wykazały pewną poprawę w większości wyników testów, bez znaczącej różnicy pomiędzy grupami leczenia.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rasilez HCT we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu są osiągane po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85%, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. W stanie stacjonarnym posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 76% a pole pod krzywą AUC_{0-tau} o 67% u pacjentów z nadciśnieniem. Skuteczność aliskirenu była podobna podczas przyjmowania z lekkim posiłkiem i na czczo. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Transportery

W badaniach przedklinicznych MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) był głównym składnikiem układu transporterów odpowiedzialnego za wchłanianie jelitowe i wydzielanie aliskirenu przez drogi żółciowe.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (po doustnym podaniu dawki znakowanej radioaktywnie wydalaniu podlega 91% dawki). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalane z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się trochę bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości dawki. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym stosowania aliskirenu u 39 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6 do 17 lat, którym podawano aliskiren w dawce 2 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci granulek (3,125 mg/tabletkę), parametry farmakokinetyczne były podobne do tych u dorosłych. Wyniki tego badania nie sugerowały, aby wiek, masa ciała lub płeć miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

W 8-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z aliskirenem stosowanym w monoterapii u 267 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku dziecięcym od 6 do 17 lat, w większości z nadwagą/otyłych, minimalne stężenia aliskirenu na czczo w 28. dniu były porównywalne do obserwowanych w innych badaniach zarówno u dorosłych, jak i dzieci, przy zastosowaniu zbliżonych dawek aliskirenu.

Wyniki badania MDR1 w ludzkich tkankach in vitro wskazywały, że dojrzewanie transporterów MDR1 (P-gp) było zależne od wieku i rodzaju tkanki. Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą w odniesieniu do ekspresji mRNA (maksymalnie 600-krotność). Ekspresja mRNA MDR1 w wątrobie była statystycznie znamiennej mniejsza w próbkach pobranych od płodów, noworodków i niemowląt w wieku do 23 miesięcy.

Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość. Istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem MDR1 (P-gp) (patrz punkt „Transportery” wyżej oraz punkt 4.2, 4.4 i 5.3).

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazylu po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} ok. 2 h). Zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą jest liniowe i proporcjonalne do dawki w zakresie terapeutycznym.

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazylu, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazylu po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg. Krążący we krwi hydrochlorotiazyl wiąże się z białkami osocza w 40-70%, głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyl kumuluje się również w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność jego poziomu w osoczu.

Metabolizm i eliminacja

Hydrochlorotiazyl jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyl jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazylu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzieleniu do kanalików nerkowych.

Aliskiren/hydrochlorotiazyl

Po podaniu doustnym tabletek Rasilez HCT, średni czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 1 godzinę w przypadku aliskirenu i 2,5 godziny w przypadku hydrochlorotiazylu.

Szybkość i zakres wchłaniania produktu Rasilez HCT odpowiadają biodostępności aliskirenu i hydrochlorotiazylu podawanych osobno w monoterapii. Zaobserwowano, że wpływ spożywanego pokarmu na Rasilez HCT jest podobny jak w przypadku osobnych monoterapii.

Charakterystyka u pacjentów

Wykazano, że produkt Rasilez HCT jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u pacjentów z łagodną do umiarkowanej chorobą wątroby. Dlatego, nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej produktu Rasilez HCT u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych produktem Rasilez HCT. Stosowanie produktu Rasilez HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie szczytowe stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazylu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazylu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC.

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane

z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości C_{max} wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej produktu Rasilez HCT u pacjentów w podeszłym wieku. Ograniczone dane wskazują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących produktu Rasilez HCT w populacji pediatrycznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa z użyciem aliskirenu nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania miejscowych podrażnień (w przewodzie pokarmowym) lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

W 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych nie stwierdzono działania rakotwórczego. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolaka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne.

Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu (miejscowo w przewodzie pokarmowym), margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*.

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

W celu potwierdzenia stosowania hydrochlorotiazydu u ludzi, przeprowadzono badania przedkliniczne na gryzoniach, obejmujące *in vitro* oznaczenia genotoksyczności i toksycznego wpływu na układ rozrodczy oraz badania rakotwórczości. Dostępne są szczegółowe dane kliniczne dotyczące hydrochlorotiazydu i mają one odzwierciedlenie w poszczególnych punktach.

Wyniki badań toksyczności otrzymane w 2 i 13 tygodniu były spójne z obserwowanymi poprzednio dla aliskirenu lub hydrochlorotiazydu podawanych w monoterapii. Nie stwierdzono nowych lub niespodziewanych zmian, które miałyby znaczenie dla stosowania leku u ludzi. Podczas trwającego 13 tygodni badania toksyczności u szczurów zaobserwowano zwiększoną wakuolizację komórkową w strefie kłębuszkowej nadnerczy. Zmianę tę zaobserwowano u zwierząt, którym podawano hydrochlorotiazyd, natomiast nie zaobserwowano jej u zwierząt, którym podawano sam aliskiren lub podłoże. Brak dowodów potwierdzających nasilenie zmiany w przypadku stosowania leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyd; obserwowano ją w minimalnym nasileniu u wszystkich

zwierząt.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na 8-dniowych szczurach, podawanie aliskirenu w dawce 100 mg/kg mc./dobę i 300 mg/kg mc./dobę (2,3- i 6,8-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) wiązało się z dużą śmiertelnością i ciężką zachorowalnością. W kolejnym badaniu toksyczności na 14-dniowych szczurach, podawanie aliskirenu w dawce 300 mg/kg mc./dobę (8,5-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) wiązało się ze śmiertelnością odległą. AUC aliskirenu u szczurów 8-dniowych było ponad >400-krotnie większe niż u szczurów dorosłych. Wyniki badania mechanizmu wykazały, że ekspresja genu MDR1 (P-gp) u młodych szczurów była istotnie mniejsza w porównaniu ze szczurami dorosłymi. Wzrost AUC aliskirenu u młodych szczurów wydaje się wynikać głównie z braku dojrzewania P-gp w przewodzie pokarmowym. Dlatego istnieje ryzyko wystąpienia nadmiernej ekspozycji na aliskiren u pacjentów w wieku dziecięcym, z niedojrzałym systemem wyrzutu MDR1 (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon, typ A
Laktoza jednowodna
Skrobia pszeniczna
Powidon K-30
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodnaTalk

Otoczka:

Talk
Hypromeloza, typ podstawienia 2910 (3 mPa s)
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon, typ A
Laktoza jednowodna
Skrobia pszeniczna
Powidon K-30
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Otoczka:

Talk
Hypromeloza, typ podstawienia 2910 (3 mPa s)
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon, typ A
Laktoza jednowodna
Skrobia pszeniczna
Powidon, typ K-30
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Otoczka:

Talk
Hypromeloza, typ podstawienia 2910 (3 mPa s)
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon, typ A
Laktoza jednowodna
Skrobia pszeniczna
Powidon, K-30
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodnaTalk

Otoczka:

Talk
Hypromeloza, typ podstawienia 2910 (3 mPa s)
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PA/Aluminium/PVC - Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50 lub 56 tabletek.

Opakowania zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30), 98 (2 opakowania po 49) lub 280 (20 opakowań po 14) tabletek.

Blistry PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) - Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 98 tabletek.
Opakowania jednostkowe (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 56 x 1 tabletek.
Opakowania zbiorcze zawierające 280 (20 opakowań po 14) tabletek.
Opakowania zbiorcze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 98 (2 opakowania po 49 x 1) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań i dawki muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
EU/1/08/491/001-020

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
EU/1/08/491/021-040

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
EU/1/08/491/041-060

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
EU/1/08/491/061-080

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. **WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. **INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bezwarunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY PCV/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletkę powlekana
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/010	7 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/011	14 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/012	28 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/013	30 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/014	50 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/015	56 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/016	56 x 1 tabletki powlekana
EU/1/08/491/017	90 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/018	98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCl 150 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDARZ) (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Noden Pharma DAC

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.
49 x 1 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/020	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)
EU/1/08/491/019	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1 sztuka)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)
ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

280 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.
90 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.
98 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/009	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)
EU/1/08/491/007	90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 sztuk)
EU/1/08/491/008	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1)
Opakowanie zbiorcze: 280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/019	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1 sztuka)
EU/1/08/491/020	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletek powlekanych
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49)
Opakowanie zbiorcze: 280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14)
Opakowanie zbiorcze: 90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/008	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 sztuk)
EU/1/08/491/009	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)
EU/1/08/491/007	90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY PCV/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletkę powlekana
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/030	7 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/031	14 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/032	28 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/033	30 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/034	50 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/035	56 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/036	56 x 1 tabletki powlekana
EU/1/08/491/037	90 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/038	98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCl 150 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDARZ) (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Noden Pharma DAC

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

280 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.
98 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)
ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

280 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.
90 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.
98 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/029	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 1 sztuce)
EU/1/08/491/027	90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 sztuk)
EU/1/08/491/028	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1)
Opakowanie zbiorcze: 280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/039	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1 sztuka)
EU/1/08/491/040	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletek powlekanych
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49)
Opakowanie zbiorcze: 280 tabletek powlekanych (20 opakowania po 14)
Opakowanie zbiorcze: 90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/028	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 sztuk)
EU/1/08/491/029	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)
EU/1/08/491/027	90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY PCV/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletkę powlekana
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/050	7 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/051	14 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/052	28 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/053	30 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/054	50 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/055	56 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/056	56 x 1 tabletki powlekana
EU/1/08/491/057	90 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/058	98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCl 300 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDARZ) (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Noden Pharma DAC

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

280 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.
98 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/060	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)
EU/1/08/491/059	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1 sztuka)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)
ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

280 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.
90 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.
98 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/049	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)
EU/1/08/491/047	90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 sztuk)
EU/1/08/491/048	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1)
Opakowanie zbiorcze: 280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/059	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1 sztuka)
EU/1/08/491/060	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletek powlekanych
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49)
Opakowanie zbiorcze: 280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14)
Opakowanie zbiorcze: 90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/048	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 sztuk)
EU/1/08/491/049	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)
EU/1/08/491/047	90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY PCV/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletkę powlekana
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/070	7 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/071	14 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/072	28 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/073	30 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/074	50 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/075	56 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/076	56 x 1 tabletki powlekana
EU/1/08/491/077	90 tabletek powlekanych
EU/1/08/491/078	98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCl 300 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDARZ) (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Noden Pharma DAC

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

280 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.
98 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/080	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)
EU/1/08/491/079	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1 sztuka)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)
ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

280 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.
90 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.
98 tabletek powlekanych. Opakowanie zbiorcze. Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/069	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)
EU/1/08/491/067	90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 sztuk)
EU/1/08/491/068	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1)
Opakowanie zbiorcze: 280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/079	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 x 1 sztuka)
EU/1/08/491/080	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez HCl 300 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletek powlekanych
aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49)
Opakowanie zbiorcze: 280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14)
Opakowanie zbiorcze: 90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/491/068	98 tabletek powlekanych (2 opakowania po 49 sztuk)
EU/1/08/491/069	280 tabletek powlekanych (20 opakowań po 14 sztuk)
EU/1/08/491/067	90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 sztuk)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rasilez HCT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasilez HCT
3. Jak stosować lek Rasilez HCT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasilez HCT
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rasilez HCT i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rasilez HCT

Ten lek zawiera dwie substancje czynne: aliskiren i hydrochlorotiazyd. Obie substancje czynne pomagają normalizować wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienia).

Aliskiren jest inhibitorem reniny. Zmniejsza ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń, co zwiększa ciśnienie tętnicze krwi. Zmniejszenie ilości angiotensyny II powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Pomaga to obniżyć wysokie ciśnienie krwi u osób dorosłych. Wysokie ciśnienie tętnicze krwi zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasilez HCT

Ten lek jest używany w leczeniu nadciśnienia tętniczego krwi u dorosłych pacjentów. Stosuje się go u pacjentów, u których nie udało się doprowadzić ciśnienia krwi do normy za pomocą samego aliskirenu lub hydrochlorotiazylu. Można go również stosować u pacjentów, u których ciśnienie krwi udało się doprowadzić do normy za pomocą aliskirenu lub hydrochlorotiazylu zażywanych w postaci oddzielnych tabletek, w celu zastąpienia takich samych dawek dwóch substancji czynnych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasilez HCT

Kiedy nie stosować leku Rasilez HCT

- jeśli pacjent ma uczulenie na aliskiren lub hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta wystąpiły następujące postaci obrzęku naczynioruchowego (trudności w oddychaniu, lub przełykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka):
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu.
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny.
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie;
- po trzecim miesiącu ciąży. Należy również unikać stosowania tego leku we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Cięża”;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek;
- jeśli pacjent nie może oddawać moczu (bezmocz);
- jeśli u pacjenta występuje za małe stężenie potasu we krwi, pomimo leczenia;
- jeśli u pacjenta stężenie sodu we krwi jest zbyt małe;
- jeśli u pacjenta występuje zbyt duże stężenie wapnia we krwi;
- u pacjentów z dną moczanową (kryształy kwasu moczowego w stawach);
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę (lek stosowany w przypadku przeszczepienia w celu zapobieżenia odrzuceniu narządu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry), itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych) lub chinidynę (lek stosowany w celu leczenia zaburzeń rytmu serca);
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem z jednej z poniższych grup leków obniżających ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - antagoniści receptora angiotensyny II, jak: walsartan, telmisartan, irbesartan.
- jeśli pacjent ma poniżej 2 lat.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie powinien on zażywać leku Rasilez HCT i powinien powiadomić lekarza prowadzącego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rasilez HCT należy omówić to z lekarzem:

- Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił nowotwór złośliwy skóry lub jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas stosowania leku Rasilez HCT należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy ten lek jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta;
- jeśli pacjent przeżył przeszczep nerki;
- jeśli pacjent choruje na choroby wątroby;
- jeśli pacjent choruje na choroby serca;
- jeśli u pacjenta wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub przełykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie tego leku i skontaktować się z lekarzem;
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi);
- jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi;
- jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”);
- jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę;

- jeśli pacjent przyjmuje jeden z poniższych leków, stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - antagonistę receptora angiotensyny II, jak: walsartan, telmisartan, irbesartan.
- jeśli pacjent stosuje dietę z małą zawartością soli;
- jeśli u pacjenta występują oznaki i symptomy takie jak nadmierne pragnienie, suchość jamy ustnej, ogólne osłabienie, senność, ból mięśni lub skurcze, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu;
- jeśli u pacjenta wystąpią reakcje skórne, takie jak wysypka po ekspozycji na słońce;
- jeśli u pacjenta wystąpi osłabienie wzroku lub ból oka. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką) albo zwiększenia ciśnienia w oku i mogą wystąpić w ciągu kilku godzin do tygodni od zastosowania leku Rasilez HCT. Nieleczone mogą prowadzić do trwałej utraty wzroku. Większe ryzyko może występować u osób, u których wystąpiła wcześniej reakcja alergiczna na sulfonamidy albo penicylinę;
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń zaopatrujących jedną lub obydwie nerki);
- jeśli u pacjenta występuje ciężka zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w której serce nie jest w stanie dostarczyć wystarczającej ilości krwi do organizmu).

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także punkt „Kiedy nie stosować leku Rasilez HCT”

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Rasilez HCT we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ podawany w tym okresie może być bardzo szkodliwy dla dziecka (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Tego leku nie wolno stosować u niemowląt w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat. Lek nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat i nie jest zalecany u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat. Bezpieczeństwo i korzyści wynikające ze stosowania tego leku nie zostały zbadane w tej grupie pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Najczęściej stosowana zalecana dawka początkowa aliskirenu u osób w podeszłym wieku – 65 lat i starszych wynosi 150 mg. U większości pacjentów w wieku 65 lat i starszych, stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg nie powoduje dodatkowych korzyści w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z dawką 150 mg.

Rasilez HCT a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Szczególnie ważne jest, aby lekarz prowadzący został poinformowany jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- lit (lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów depresji);
- leki lub substancje zwiększające stężenie potasu we krwi. Należą do nich suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas, leki oszczędzające potas i heparyna;
- leków, które mogą zmniejszać ilość potasu we krwi; takich jak diuretyki (leki moczopędne), kortykosteroidy, leki przeczyszczające, karbenoksolon, amfoterycyna lub penicylina G;
- leki, które mogą wywołać „torsades de pointes” (nieregularne bicie serca), takie jak leki przeciwarytmiczne (leki stosowane w chorobach serca) oraz niektóre leki przeciwpsychotyczne;
- leki, które mogą zmniejszać ilość sodu we krwi takie jak leki przeciwdepresyjne,

- przeciwpyschotyczne, przeciwpadaczkowe (karbamazepina);
- leki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksigenazy-2 (inhibitory Cox-2);
- leki zmniejszające ciśnienie krwi, w tym metylodopa, antagonist receptoru angiotensyny II lub inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (patrz także punkt „Kiedy nie stosować leku Rasilez HCT” i „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- leki zwiększające ciśnienie tętnicze krwi, takie jak adrenalina lub noradrenalina;
- digoksyna lub inne glikozy naparstnicy (leki stosowane w schorzeniach serca);
- witamina D i sole wapnia;
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (środki doustne takie jak metformina lub insuliny);
- leki, które mogą zwiększyć stężenie cukru we krwi takie jak leki beta-adrenolityczne i diazoksyd;
- leki stosowane w leczeniu dny, takie jak allopurynol;
- leki przeciwocholinergiczne (stosowane w leczeniu różnych zaburzeń, takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz jako środki wspomagające w znieczuleniu);
- amantadyna (lek przeciwko chorobie Parkinsona, stosowany także w leczeniu lub zapobieganiu określonym chorobom wywoływanym przez wirusy);
- kolestyramina, kolestypol i inne żywice jonowymiennne (substancje stosowane głównie w leczeniu dużego stężenia lipidów we krwi);
- leki cytotoksyczne (stosowane w leczeniu raka), takie jak metotreksat lub cyklofosfamid;
- leki zwiotczające mięśnie (leki rozluźniające mięśnie, stosowane w trakcie zabiegów chirurgicznych);
- alkohol, leki nasenne i środki znieczulające (leki stosowane podczas operacji i innych zabiegów);
- jodowane środki kontrastowe (leki stosowane do badań obrazowych);
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.

Lekarz prowadzący może być zmuszony do zmiany dawki i (lub) zastosowania innych środków ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu;
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol;
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu duszniczej bolesnej.

Stosowanie leku Rasilez HCT z jedzeniem i pićm

Lek ten należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem lub bez posiłku, najlepiej codziennie o tej samej porze. Należy unikać przyjmowania tego leku razem z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe), gdyż może to obniżyć skuteczność leku.

Ciąża

Nie należy przyjmować tego leku w ciąży lub w czasie karmienia piersią (patrz punkt Kiedy nie należy stosować leku Rasilez HCT). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania tego leku, powinna natychmiast przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem. Gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania tego leku przed planowaną ciążą i zaleci inny lek zamiast tego leku. Nie zaleca się stosowania leku we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Nie zaleca się stosowania tego leku podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w okresie karmienia noworodków i wcześniaków.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek może powodować zawroty głowy. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Rasilez HCT zawiera laktozę oraz skrobię pszeniczną (zawierającą gluten)

Ten lek zawiera laktozę (cukier mleczny). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Ten lek zawiera skrobię pszeniczną. Skrobia pszeniczna w tym leku zawiera jedynie bardzo niewielkie ilości glutenu (poniżej 100 ppm) i jest bardzo mało prawdopodobne, że wywoła zaburzenia u osób chorych na celiakię. Jedna dawka nie zawiera więcej niż 100 mikrogramów glutenu. W przypadku alergii na pszenicę (niebędącej celiakią) nie należy przyjmować tego leku. Należy poradzić się lekarza prowadzącego przed przyjęciem tego leku.

3. Jak stosować lek Rasilez HCT

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Rasilez HCT mógł zostać przepisany pacjentowi, ponieważ poprzednie leczenie z użyciem leku zawierającego jedną z substancji czynnych wchodzących w skład leku Rasilez HCT nie obniżyło wystarczająco ciśnienia tętniczego krwi. W takim przypadku lekarz prowadzący określi, w jaki sposób zmienić leczenie na Rasilez HCT.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasilez HCT to jedna tabletką na dobę. Pełne działanie leku polegające na obniżeniu ciśnienia tętniczego krwi występuje w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

Najczęściej stosowana dawka podstawowa u osób w podeszłym wieku wynosi 150 mg. U większości pacjentów w wieku 65 lat lub starszych dawka 300 mg aliskirenu nie wykazuje dodatkowych korzyści w obniżeniu ciśnienia krwi w porównaniu z dawką 150 mg.

Sposób podawania

Należy połykać tabletki w całości, popijając niewielką ilością wody. Lek ten należy zażywać raz na dobę zawsze z posiłkiem lub zawsze bez posiłku, najlepiej codziennie o tej samej porze. Należy ustalić dogodny plan dnia, tak aby codziennie przyjmować lek w ten sam sposób, regularnie względem pory posiłków. Należy unikać przyjmowania tego leku razem z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe). W czasie leczenia lekarz może dostosować dawkę leku w zależności od ciśnienia krwi.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasilez HCT

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek tego leku, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Pacjent może wymagać pomocy medycznej.

Pominięcie zastosowania leku Rasilez HCT

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, powinien przyjąć ją natychmiast, gdy sobie przypomni, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli pacjent przypomni sobie o pominiętej dawce leku następnego dnia, powinien po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwóch tabletek jednocześnie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Rasilez HCT

Pacjent nie powinien przerywać stosowania leku, nawet jeśli czuje się dobrze, o ile nie zalecił tego lekarz prowadzący.

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie normalnie. Ważne jest, by przyjmować ten lek dokładnie według wskazówek lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań

niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym obserwowanym po zastosowaniu leku Rasilez HCT jest biegunka.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie:

U kilku pacjentów wystąpiły następujące ciężkie działania niepożądane. **Jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:**

- Ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna), reakcja alergiczna (nadwrażliwość) i obrzęk naczynioruchowy (z objawami takimi jak trudności z oddychaniem lub połykaniem, wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk twarzy, dłoni i stóp, oczu, warg i/lub języka, zawroty głowy (*rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*)).
- Nudności, utrata apetytu, ciemnozabarwiony mocz lub zażółcenie skóry i oczu (objawy zaburzeń czynności wątroby) (*częstość nieznana, nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych*).

Do innych działań niepożądanych mogą należeć:

Nie można wykluczyć działań niepożądanych spowodowanych przez poszczególne składniki. Mogą wystąpić wymienione poniżej działania niepożądane wcześniej zgłaszane dla jednej lub dwóch substancji aktywnych (aliskirenu i hydrochlorotiazynu) leku Rasilez HCT.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- małe stężenie potasu we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- biegunka;
- ból stawów;
- wysokie stężenie potasu we krwi;
- zawroty głowy;
- duże stężenie kwasu moczowego we krwi;
- małe stężenie magnezu we krwi;
- małe stężenie sodu we krwi;
- zawroty głowy, omdlenia przy wstawaniu;
- zmniejszony apetyt;
- nudności i wymioty;
- swędząca wysypka i inne rodzaje wysypki;
- niemożność wystąpienia erekcji lub jej utrzymania.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- niskie ciśnienie tętnicze krwi;
- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”);
- zaburzenia nerek w tym ostra niewydolność nerek (znacznie zmniejszone wytwarzanie moczu);
- obrzęk rąk, kostek lub stóp (obrzęk obwodowy);

- ciężkie reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka i (lub) zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej – zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na ustach, w okolicy oka lub jamy ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka);
- kołatanie serca;
- kaszel;
- świąd;
- swędząca wysypka (pokrzywka);
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób):

- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi;
- zaczerwienienie skóry (rumień);
- mała liczba płytek krwi (niekiedy z towarzyszącym krwawieniem lub powstawaniem siniaków pod skórą);
- duże stężenie wapnia we krwi;
- duże stężenie cukru we krwi;
- pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej;
- stan przygnębienia (depresja);
- zaburzenia snu;
- ból głowy;
- uczucie mrowienia lub drętwienia;
- zaburzenia widzenia;
- nieregularna czynność serca;
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej;
- zaparcie;
- zaburzenia czynności wątroby, którym może towarzyszyć zażółcenie skóry i oczu;
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne;
- obecność cukru w moczu.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób):

- gorączka, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej, częstsze występowanie infekcji (brak lub mała liczba krwinek białych);
- błąd skóry, zmęczenie, uczucie duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna);
- wysypka, świąd, pokrzywka, trudności z oddychaniem lub przełykaniem, zawroty głowy (reakcje nadwrażliwości);
- stan splątania, zmęczenie, drżenie mięśni i skurcze mięśni, przyspieszony oddech (zasadowica hipochloremiczna);
- trudności z oddychaniem z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płucny);
- silny ból w górnej okolicy brzucha (zapalenie trzustki);
- wysypka na twarzy, ból stawów, choroby mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty);
- zapalenie naczyń krwionośnych z objawami takimi jak wysypka, purpurowo-czerwone plamy, gorączka (zapalenie naczyń);
- ciężka choroba skóry powodująca wysypkę, zaczerwienienie, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (toksyczna martwica naskórka).

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry);
- osłabienie;
- łatwe powstawanie siniaków i częste infekcje (niedokrwistość aplastyczna);
- osłabienie widzenia lub ból oka na skutek wysokiego ciśnienia wewnątrzgałkowego (możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko — nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką albo jaskry ostrej zamykającego się kąta);

- ciężka choroba skóry, która powoduje wysypkę, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (rumień wielopostaciowy).
- kurcz mięśni;
- znacznie zmniejszona ilość wydalanego moczu (potencjalne objawy zaburzeń czynności nerek lub niewydolności nerek), osłabienie (astenia);
- gorączka;
- zawroty głowy z uczuciem wirowania;
- skrócenie oddechu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczne zaprzestanie stosowania produktu Rasilez HCT.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku..

5. Jak przechowywać lek Rasilez HCT

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po EXP.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rasilez HCT

- Substancjami czynnymi są aliskiren i hydrochlorotiazyd:

Tabletki powlekane Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

- Każda tabletkę zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazyd. Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, typ A, laktoza jednowodna, skrobia pszeniczna (patrz punkt 2, akapit „Rasilez HCT zawiera laktozę oraz skrobię pszeniczną”), powidon K-30, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, hypromeloza, typ podstawienia 2910 (3 mPa s), makrogl 4000, tytanu dwutlenek (E171).

Tabletki powlekane Rasilez HCT 150 mg/25 mg

- Każda tabletkę zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazyd. Pozostałe składniki to celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, typ A, laktoza jednowodna (patrz punkt 2), skrobia pszeniczna (patrz punkt 2), powidon K-30, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, hypromeloza, typ podstawienia 2910 (3 mPa s), makrogl 4000, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Tabletki powlekane Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

- Każda tabletkę zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu. Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, typ A, laktoza jednowodna (patrz punkt 2), skrobia pszeniczna (patrz punkt 2), powidon K-30, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, hypromeloza, typ podstawienia 2910 (3 mPa s), makrogol 4000, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Tabletki powlekane Rasilez HCT 300 mg/25 mg

- Każda tabletkę zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazydu. Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, typ A, laktoza jednowodna (patrz punkt 2), skrobia pszeniczna (patrz punkt 2), powidon K-30, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, hypromeloza, typ podstawienia 2910 (3 mPa s), makrogol 4000, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Rasilez HCT i co zawiera opakowanie

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg tabletkę powlekane ma postać białych, owalnych tabletek powlekanych z nadrukiem „LCI” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg tabletkę powlekane ma postać bladeżółtych, owalnych tabletek powlekanych z nadrukiem „CLL” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg tabletkę powlekane ma postać fioletowo-białych, owalnych tabletek powlekanych z nadrukiem „CVI” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg tabletkę powlekane ma postać jasnożółtych, owalnych tabletek powlekanych z nadrukiem „CVV” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

PA/Alu/PVC – blistry z folii aluminiowej

Opakowania pojedyncze zawierające 7, 14, 28, 30, 50 lub 56 tabletek.

Opakowania zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30 tabletek), 98 (2 opakowania po 49 tabletek) lub 280 (20 opakowań po 14 tabletek).

PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – blistry z folii aluminiowej

Opakowania pojedyncze zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 98 tabletek.

Opakowania pojedyncze (blister perforowany podzielný na dawki pojedyncze) zawierające 56 x 1 tabletkę.

Opakowanie zbiorcze zawierające 280 tabletek (20 opakowań po 14 tabletek).

Opakowanie zbiorcze (blister perforowany podzielný na dawki pojedyncze) zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 x 1 tabletkę).

Nie wszystkie rodzaje opakowań lub dawki muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irlandia

Wytwórca

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irlandia

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131

I-80058 Torre Annunziata/NA

Włochy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu