

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Rasilez HCT® 150 mg/12,5 mg Filmtabletten
Rasilez HCT® 150 mg/25 mg Filmtabletten
Rasilez HCT® 300 mg/12,5 mg Filmtabletten
Rasilez HCT® 300 mg/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 25 mg Lactose (als Monohydrat) und 24,5 mg Weizenstärke.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 50 mg Lactose (als Monohydrat) und 49 mg Weizenstärke.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 25 mg Lactose (als Monohydrat) und 24,5 mg Weizenstärke.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 50 mg Lactose (als Monohydrat) und 49 mg Weizenstärke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten
Weiße, bikonvexe, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „LCI“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten
Blassgelbe, bikonvexe, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „CLL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten
Violett-weiße, bikonvexe, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „CVI“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten
Hellgelbe, bikonvexe, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „CVV“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Rasilez HCT ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Hydrochloro-

thiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Rasilez HCT ist als Ersatztherapie bei Patienten indiziert, die mit der gleichzeitigen Gabe von Aliskiren und Hydrochlorothiazid in der gleichen Dosierung wie in der Kombinationstablette ausreichend kontrolliert werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Rasilez HCT beträgt 1 Filmtablette pro Tag.

Die blutdrucksenkende Wirkung zeigt sich im Wesentlichen innerhalb von einer Woche. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird im Allgemeinen innerhalb von 4 Wochen beobachtet.

Dosierung bei Patienten, die nicht ausreichend auf eine Monotherapie mit Aliskiren oder Hydrochlorothiazid ansprechen

Eine individuelle schrittweise Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen ist möglicherweise empfehlenswert, ehe ein Wechsel auf die fixe Kombination erfolgt. Wenn es klinisch vertretbar ist, kann aber auch eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Betracht gezogen werden.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg ist für Patienten geeignet, deren Blutdruck mit Aliskiren 150 mg oder Hydrochlorothiazid 12,5 mg alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg ist für Patienten geeignet, deren Blutdruck mit Aliskiren 150 mg oder Hydrochlorothiazid 25 mg alleine oder mit Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg ist für Patienten geeignet, deren Blutdruck mit Aliskiren 300 mg oder Hydrochlorothiazid 12,5 mg alleine oder mit Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg ist für Patienten geeignet, deren Blutdruck mit Aliskiren 300 mg oder Hydrochlorothiazid 25 mg alleine oder mit Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg bzw. Rasilez HCT 150 mg/25 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Wenn der Blutdruck nach einer Behandlungsdauer von 2 bis 4 Wochen nicht kontrolliert ist, kann die Dosis bis zu einem Maximum von Rasilez HCT 300 mg/25 mg pro Tag erhöht werden. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Dosierung bei Ersatztherapie

Der Einfachheit halber können Patienten, die Aliskiren und Hydrochlorothiazid als separate Tabletten erhalten, auf eine Einzeltablette Rasilez HCT in der gleichen Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasilez HCT für die Anwendung bei Patienten mit Anurie und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. Bei Patienten mit leichter bis

mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasilez HCT ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert und bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder Patienten mit progressiver Lebererkrankung mit Vorsicht anzuwenden. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei älteren Patienten beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasilez HCT bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Rasilez HCT ist bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren wegen Sicherheitsbedenken aufgrund einer potentiellen Aliskiren-Überexposition nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.2 und 5.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasilez HCT sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme von Fruchtsäften und/oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte
- Angeborenes oder idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6)
- Anurie
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- Hyponatriämie, Hyperkalzämie, symptomatische Hyperurikämie und therapieresistente Hypokaliämie
- Schwere Leberinsuffizienz
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp-)Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z.B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Rasilez HCT und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränk-

ter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

- Kinder ab Geburt bis unter 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasilez HCT abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition wurde über Hypotonie, Synkope, Schlaganfall, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen (siehe Abschnitt 5.1). Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker wird deshalb nicht empfohlen. Wenn die duale Blockade für die Therapie als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

Herzinsuffizienz

Aliskiren sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA) Klasse III–IV) angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund eingeschränkter Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit sollte Rasilez HCT bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Aliskiren sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko einer symptomatischen Hypotonie

Nach Einleitung der Behandlung mit Rasilez HCT könnte in den folgenden Fällen eine symptomatische Hypotonie auftreten:

- Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumenmangel oder bei Patienten mit Salz-mangel (z. B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
- bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen.

Der Volumen- oder Salz-mangel ist vor der Verabreichung von Rasilez HCT auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Störungen des Elektrolythaushaltes

Die Behandlung mit Rasilez HCT sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nieren-

funktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Rasilez HCT bis zur stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden. Obwohl während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika eine Hypokaliämie auftreten kann, reduziert die gleichzeitige Therapie mit Aliskiren möglicherweise eine diuretikumsbedingte Hypokaliämie. Das Hypokaliämierisiko ist höher bei Patienten mit Leberzirrhose, bei starker Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) behandelt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Umgekehrt wurden nach Markteinführung unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serum-elektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlörämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Rasilez HCT entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Rasilez HCT eine diuretikumsbedingte Hyponatriämie reduzieren oder verhindern könnte. Ein Chloridmangel ist gewöhnlich schwach ausgeprägt und bedarf keiner Behandlung.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Thiazide vermindern die Ausscheidung von Kalzium über den Urin und können zu einer intermittierenden und leichten Erhöhung des Kalziumspiegels im Serum führen, auch ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasilez HCT ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer bestehenden Hyperkalzämie angewendet werden. Rasilez HCT sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Der Serumkalziumspiegel sollte während der Behandlung mit Thiaziden periodisch überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung von Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Rasilez HCT bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte einschließlich Kalium-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel empfohlen. Rasilez HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es liegt keine Therapieerfahrung mit Rasilez HCT bei Patienten mit kürzlich durchgeführter Nierentransplantation vor.

Wie andere Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, sollte auch Aliskiren bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines akuten Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für die Anwendung von Rasilez HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Rasilez HCT ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert und sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen gefäßweiternden Wirkstoffen sollte Rasilez HCT bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose und renovaskuläre Hypertonie

Für die Anwendung von Rasilez HCT bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelnierne liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Angioödem oder Angioödem-ähnliche Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer Prädisposition für Überempfindlichkeit ist besondere Vorsicht erforderlich.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn anaphylaktische Reaktionen oder ein Angioödem auftreten, muss Rasilez HCT unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Arzt jedes Anzeichen, das auf allergische Reaktionen hinweist, insbesondere Atem- oder Schluckbeschwerden sowie Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen oder Zunge, zu berichten. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Systemischer Lupus erythematosus

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematosus verschlechtern oder auslösen.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyceriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann eine Dosisanpassung von Insulin oder von oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln erforderlich sein.

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasilez HCT bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasilez HCT ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Rasilez HCT sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Rasilez HCT eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen. Die primäre Maßnahme ist, Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

Allgemeines

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasilez HCT abgesetzt werden.

Wie bei allen antihypertensiven Wirkstoffen könnte eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Kardiopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten

auftreten, sind jedoch bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Sonstige Bestandteile

Rasilez HCT enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Rasilez HCT enthält Weizenstärke. Verträglich für Patienten mit Zöliakie. Darf nicht eingenommen werden, wenn die Patienten überempfindlich (allergisch) gegenüber Weizenstärke (nicht Zöliakie) sind.

Kinder und Jugendliche

Aliskiren ist ein *P-Glykoprotein*-(P-gp)-Substrat und daher besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen P-gp-Transportsystem für Arzneimittel. Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3). Daher ist Rasilez HCT bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren nicht eingesetzt werden.

Begrenzte Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern im Alter zwischen 6 und unter 18 Jahren sind vorhanden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Information zu Wechselwirkungen mit Rasilez HCT

Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen: Die kaliumausschwemmende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch die kaliumsparende Wirkung von Aliskiren abgeschwächt. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass dieser Effekt von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z.B. andere kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate), verstärkt wird. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z.B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serumkaliums beeinflusst werden: Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen, wenn Rasilez HCT zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden (z.B. Digitalis-Glykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure

und nicht selektive NSAIDs: Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. NSAIDs können auch die diuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Hydrochlorothiazid mit NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Rasilez HCT und NSAIDs Vorsicht geboten.

Andere Antihypertensiva

Die blutdrucksenkende Wirkung von Rasilez HCT kann bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Antihypertensiva verstärkt werden.

Zusätzliche Informationen zu Wechselwirkungen mit Aliskiren

Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Potente P-gp-Inhibitoren

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg ungefähr um das ca. 2,5-Fache und die AUC ungefähr um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2)

Fruchtsäfte und Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten

Die Gabe von Fruchtsäften zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Grapefruitsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Orangen- bzw. Apfelsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 62%igen bzw. 63%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch die Fruchtsaftbestandteile verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Rasilez HCT wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Fruchtsäften eingenommen werden. Die Wirkung von Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), auf die Resorption von Aliskiren wurde nicht untersucht. Jedoch sind Verbindungen, die möglicherweise die organische Anionen transportierende Polypeptid-vermittelte Aufnahme von Aliskiren hemmen, in Früchten, Gemüse und vielen anderen pflanzlichen Produkten weit verbreitet. Daher sollten Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten, einschließlich Kräutertees, nicht

zusammen mit Rasilez HCT eingenommen werden.

Duale Blockade des RAAS mit Aliskiren, ARBs oder ACEIs

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des RAAS durch gleichzeitige Anwendung von ACEIs, ARBs oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Schlaganfall, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Vorsicht erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

Wechselwirkungen mit P-gp

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System (siehe Abschnitt 5.2). In einer klinischen Studie verringerte Rifampicin, ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50 %. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76 % bzw. 97 %. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Resorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z.B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beein-

flusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.

Furosemid und Torasemid

Die gleichzeitige orale Gabe von Aliskiren und Furosemid hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aliskiren, reduzierte aber die Exposition gegenüber Furosemid um 20–30 % (die Auswirkung von Aliskiren auf intramuskulär oder intravenös verabreichtes Furosemid wurde nicht untersucht). Mehrfache Gabe von Furosemid (60 mg/Tag) gemeinsam mit Aliskiren (300 mg/Tag) bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte während der ersten 4 Stunden zu einer Reduktion der Natriumausscheidung über den Harn und des Harnvolumens um 31 % bzw. 24 % im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Furosemid. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und 300 mg Aliskiren behandelt wurden (84,6 kg), war höher als das Gewicht der Patienten, die nur mit Furosemid behandelt wurden (83,4 kg). Kleinere Veränderungen der Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Furosemid wurde mit Aliskiren 150 mg/Tag beobachtet.

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten nicht, dass nach gleichzeitiger Gabe mit Aliskiren höhere Dosen von Torasemid verwendet wurden. Es ist bekannt, dass die renale Ausscheidung von Torasemid durch organische Anionen-Transporter (OATs) vermittelt wird. Die Aliskiren-Ausscheidung über die Nieren ist minimal. Nach oraler Gabe wurden nur 0,6 % der Aliskiren-Dosis im Urin gefunden (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch gezeigt wurde, dass Aliskiren ein Substrat des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1A2 (OATP1A2) ist (siehe Wechselwirkungen mit Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)), reduziert Aliskiren möglicherweise die Plasma-Exposition von Torasemid durch eine Beeinflussung des Resorptionsprozesses.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Aliskiren und oralem Furosemid oder Torasemid behandelt werden, wird daher empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid, Torasemid oder Aliskiren die Wirkung von Furosemid oder Torasemid zu überwachen, um Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und mögliche Zustände von Volumenüberlastung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Warfarin

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Es wurde gezeigt, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern (siehe Abschnitt 4.2). Die verfügbaren klinischen Daten deuten nicht auf eine additive Wirkung verschiedener Arten von Nahrungsmitteln und/oder Getränken hin, jedoch wurde die Möglichkeit einer verringerten Aliskiren-Bioverfügbarkeit aufgrund dieser additiven Wirkung nicht untersucht und kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren mit Fruchtsäften oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten, einschließlich Kräutertees, sollte vermieden werden.

Keine Wechselwirkungen

- Die in klinischen Pharmakokinetikstudien untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-Mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.
- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin (\downarrow 28 %), Amlodipin (\uparrow 29 %) oder Cimetidin (\uparrow 19 %) änderte sich die C_{\max} oder AUC von Aliskiren um 20 % bis 30 %. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{\max} von Aliskiren im Steady-State um 50 %. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Aliskiren noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.
- Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Aliskiren leicht verringert werden.

– Wechselwirkungen mit CYP450

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe andere P-gp-Hinweise im Abschnitt 4.5).

– Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp

Es wurden keine relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin, Amlodipin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady-State AUC und C_{\max} um 50 %. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Aliskiren ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Aliskiren erniedrigen.

– Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptide (OATP)

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organische Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Fruchtsäften).

Zusätzliche Informationen zu Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Anwendung kann es zu einer Wechselwirkung zwischen den folgenden Arzneimitteln und Thiazid-Diuretika kommen:

Lithium: Die renale Ausscheidung von Lithium wird durch Thiazide verringert, so dass das Risiko einer toxischen Wirkung von Lithium durch Hydrochlorothiazid erhöht wird. Die gleichzeitige Gabe von Lithium und Hydrochlorothiazid wird nicht empfohlen. Wenn diese Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung des Serum-Lithium-Spiegels während der gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können: Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die Torsades de Pointes auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarhythmika und einige Antipsychotika.

Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen: Die hyponatriämische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.

Catecholamine (z. B. Noradrenalin, Adrenalin): Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.

Digoxin oder andere Digitalis-Glykoside: Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschter Effekt auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.

Vitamin D und Kalziumsalze: Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z. B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).

Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika): Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4). Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicher-

weise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.

Beta-Blocker und Diazoxid: Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.

Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden: Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäurespiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfapyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Darmmotilität: Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.

Amantadin: Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

Ionenaustauscherharze: Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4–6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potenziell verringern.

Zytotoxische Substanzen: Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien: Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

Alkohol, Barbiturate oder Narkotika: Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z. B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.

Methyldopa: Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.

Jodhaltige Kontrastmittel: Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAAS wurden bei Anwendung im zweiten und dritten Trimenon mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien vor.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Hydrochlorothiazid sollte bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie wegen des Risikos eines Plasmavolumenmangels und einer plazentaren Hypoperfusion ohne nützliche Wirkung auf den Verlauf der Erkrankungen nicht angewendet werden.

Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Schwangeren angewendet werden, außer in Ausnahmefällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist.

Da zu dieser Kombination keine spezifischen klinischen Studien durchgeführt wurden, sollte Rasilez HCT nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters oder von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte rechtzeitig eine Umstellung auf eine andere geeignete Behandlung erfolgen. Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasilez HCT schnellstmöglich abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren in die Muttermilch übergeht. Aliskiren wurde in die Milch von stillenden Ratten abgegeben.

Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern.

Die Anwendung von Rasilez HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Rasilez HCT während der Stillzeit

angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass bei Anwendung von Rasilez HCT gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Unbedenklichkeit von Rasilez HCT wurde in 9 klinischen Studien mit mehr als 3.900 Patienten untersucht. In diesen Studien wurden über 700 Patienten länger als 6 Monate und 190 Patienten länger als 1 Jahr behandelt. Das Auftreten von Nebenwirkungen zeigte keine Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Die Behandlung mit Rasilez HCT führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg/25 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Neben-

wirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung, beobachtet mit Rasilez HCT, tritt Diarrhö auf. Unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Rasilez HCT (Aliskiren und Hydrochlorothiazid) berichtet wurden und in der tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen aufgeführt sind, können auch unter Rasilez HCT auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Für die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten unerwünschten Wirkungen wird die folgende Beschreibung verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Nebenwirkungen, die unter Rasilez HCT oder unter Monotherapie mit einem oder beiden Wirkstoffen beobachtet wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Bei Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Wirkstoff in einer festen Dosiskombination beob-

| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
|--|---|
| Selten | Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura ^h |
| Sehr selten | Agranulozytose ^h , Knochenmarkdepression ^h , hämolytische Anämie ^h , Leukopenie ^h |
| Nicht bekannt | Aplastische Anämie ^h |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Selten | Anaphylaktische Reaktionen ^a , Überempfindlichkeitsreaktionen ^{a,h} |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Sehr häufig | Hypokaliämie ^h |
| Häufig | Hyperurikämie ^h , Hypomagnesiämie ^h |
| Selten | Hyperkalzämie ^h , Hyperglykämie ^h , Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status ^h |
| Sehr selten | Hypochlorämische Alkalose ^h |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Selten | Depression ^h , Schlafstörungen ^h |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Selten | Kopfschmerzen ^h , Parästhesien ^h |
| Augenerkrankungen | |
| Selten | Sehstörungen ^h |
| Nicht bekannt | Akutes Engwinkelglaukom ^h |
| Erkrankungen des Ohres und Labyrinths | |
| Nicht bekannt | Vertigo ^a |
| Herzerkrankungen | |
| Häufig | Schwindel ^{a,h} |
| Gelegentlich | Palpitationen ^a , periphere Ödeme ^a |
| Selten | Kardiale Arrhythmien ^h |
| Gefäßerkrankungen | |
| Häufig | Orthostatische Hypotonie ^h |
| Gelegentlich | Hypotonie ^{c,a} |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | |
| Gelegentlich | Husten ^a |
| Sehr selten | Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem) ^h |
| Nicht bekannt | Atemnot ^a |

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
|--|---|
| Häufig | Diarrhö ^{c,a,h} , verminderter Appetit ^h , Übelkeit und Erbrechen ^{a,h} |
| Selten | Abdominale Beschwerden ^h , Verstopfung ^h |
| Sehr selten | Pankreatitis ^h |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Selten | Intrahepatische Cholestase ^h , Ikterus ^{a,h} |
| Nicht bekannt | Lebererkrankungen ^{a,*} , Hepatitis ^a , Leberversagen ^{a,**} |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Häufig | Urtikaria und andere Formen von Ausschlag ^{a,h} |
| Gelegentlich | Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom ^a , toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) ^a , Reaktionen der Mundschleimhaut ^a , Juckreiz ^a |
| Selten | Angioödem ^a , Erytheme ^a , Photosensibilisierungsreaktion ^h |
| Sehr selten | Kutane Lupus-erythematoses-ähnliche Reaktionen ^h , Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses ^h , nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse ^h |
| Nicht bekannt | Erythema multiforme ^h |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| Häufig | Arthralgie ^a |
| Nicht bekannt | Muskelkrämpfe ^h |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Gelegentlich | Akute Niereninsuffizienz ^{a,h} , eingeschränkte Nierenfunktion ^a |
| Nicht bekannt | Nierenfunktionsstörungen ^h |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | |
| Häufig | Impotenz ^h |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Nicht bekannt | Asthenie ^h , Fieber ^h |
| Untersuchungen | |
| Sehr häufig | Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden ^h |
| Häufig | Hyperkaliämie ^a , Hyponatriämie ^{c,a,h} |
| Gelegentlich | Anstieg der Leberenzyme ^a |
| Selten | Abfall des Hämoglobins ^a , Abfall des Hämatokrits ^a , Anstieg des Blutkreatinins ^a , Glukosurie ^h |

^c Unter Rasilez HCT beobachtete Nebenwirkungen^a Unter Monotherapie mit Aliskiren beobachtete Nebenwirkungen^h Unter Monotherapie mit Hydrochlorothiazid beobachtete Nebenwirkungen^{*} Einzelfälle von Lebererkrankungen mit klinischen Symptomen und Labornachweisen einer ausgeprägten Leberfunktionsstörung.^{**} Einschließlich einem Fall von „fulminantem Leberversagen“, der nach der Markteinführung berichtet wurde und bei dem ein kausaler Zusammenhang mit Aliskiren nicht ausgeschlossen werden kann.

achtet wurden, wird in der Tabelle die höchste Häufigkeit aufgeführt.

Siehe Tabelle auf Seite 6 und 7

Diarrhö: Diarrhö ist eine dosisabhängige Nebenwirkung von Aliskiren. In kontrollierten klinischen Studien lag die Diarrhöinzidenz unter Rasilez HCT bei 1,3% im Vergleich zu 1,4% unter Aliskiren oder 1,9% unter Hydrochlorothiazid.

Serumkalium: In einer großen placebokontrollierten Studie glichen sich bei vielen Patienten die gegensätzlichen Wirkungen von Aliskiren (150 mg oder 300 mg) und Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) auf das Serumkalium in etwa aus. Bei anderen Patienten kann der eine oder andere Effekt überwiegen. Bei Risikopatienten sollten zur Feststellung möglicher Elektrolytungleichgewichte regelmäßige Bestimmungen des Serumkaliums durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Nebenwirkungen, die bereits bei einem der Einzelbestandteile berichtet wurden, können möglicherweise auch als Nebenwirkung von Rasilez HCT auftreten, selbst wenn diese nicht in klinischen Studien beobachtet wurden.

Aliskiren

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: Während der Behandlung mit Aliskiren sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödem aufgetreten.

In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödem und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (ACEIs oder ARBs).

Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödem oder Angioödem-ähnlichen Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion/Angioödem hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mMol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Substanzen beobachtet, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Kinder und Jugendliche: Basierend auf einer begrenzten Menge an vorhandenen Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern zwischen 6–17 Jahren, ist zu erwarten, dass die Frequenz, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei hypertensiven Erwachsenen sind. Wie bei anderen RAAS-Hemmern sind Kopfschmerzen eine häufige Nebenwirkung bei Kindern, die mit Aliskiren behandelt wurden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde über viele Jahre häufig verschrieben, oft in höheren Dosen,

als in Rasilez HCT enthalten. Über die Nebenwirkungen, die in der obigen Tabelle aufgelistet und mit der Referenz „h“ markiert sind, wurde bei Patienten berichtet, die mit Thiazid-Diuretika allein, einschließlich Hydrochlorothiazid, behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren.

Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid geht mit einer Elektrolytverarmung (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation als Folge einer übermäßigen Diurese einher. Die häufigsten Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Eine Hypokaliämie kann Muskelkrämpfe verursachen und/oder Herzrhythmusstörungen in Verbindung mit dem gleichzeitigen Gebrauch von Digitalis-Glykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika verstärken.

Behandlung

Sollte eine symptomatische Hypotonie auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (< 2 % der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, Renin-Inhibitor (Aliskiren) Kombinationen mit Diuretika (Hydrochlorothiazid), ATC-Code: C09XA52

Rasilez HCT ist eine Kombination zweier antihypertensiver Wirkstoffe zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Aliskiren gehört zu der Klasse der direkten Renin-Inhibitoren und Hydrochlorothiazid zu der Klasse der Thiazid-Diuretika. Die Kombination dieser Substanzen mit komplementären Wirkungsmechanismen liefert einen additiven antihypertensiven Effekt, wodurch sich der Blutdruck stärker senken lässt als mit der jeweiligen Einzelsubstanz.

Aliskiren

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert, die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel werden gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)) einen kompensatorischen Anstieg der Plasminogenaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80 % ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Aliskiren bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98 %. 85 bis 90 % des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten (12 Monate) und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body Mass Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, in denen Aliskiren zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, dem Kalziumkanalblocker Amlodipin und dem Betablocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen waren wirksam und wurden gut vertragen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12, und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2 % vs. 4,4 %), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6 % vs. 5,0 %).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven älteren (≥ 65 Jahre) und sehr alten (30 % ≥ 75 Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie und keinen Einfluss auf die Herzfrequenz. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-wöchigen Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen waren, führte die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur Standardtherapie verglichen mit Placebo zu keinen Änderungen hinsichtlich des ventrikulären Remodellings, bewertet mittels des linksventrikulären Volumens.

Die kombinierte Rate an kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, erneut auftretenden Herzinfarkten, Schlaganfällen und Wiederbelebung nach plötzlichem Tod war in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch war die Gabe von Aliskiren mit einer signifikant erhöhten Inzidenz einer Hyperkaliämie, Hypotonie und renalen Dysfunktion im Vergleich zur Placebogruppe verbunden.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR < 60 ml/min/1,73 m²) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die finalen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,097 zugunsten des Placebos (95,4%-Konfidenzintervall: 0,987, 1,218, zweiseitiges p = 0,0787). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet (38,2 % versus 30,3 %). Insbesondere gab es eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (14,5 % ver-

sus 12,4 %), Hyperkaliämien (39,1 % versus 29,0 %), Hypotonie-bedingten Ereignissen (19,9 % versus 16,3 %) und adjudizierten Schlaganfall-Endpunkten (3,4 % versus 2,7 %). Die erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Aliskiren 150 mg (Erhöhung auf 300 mg, falls verträglich) wurde als Zusatz zu einer konventionellen Therapie in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie an 1.639 Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion untersucht, die wegen einer Episode einer akuten Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III–IV) hospitalisiert wurden und zu Studienbeginn hämodynamisch stabil waren. Primärer Endpunkt war kardiovaskulärer Tod oder erneute Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten; sekundäre Endpunkte wurden innerhalb von 12 Monaten beurteilt.

In der Studie zeigte sich kein Nutzen von Aliskiren bei zusätzlicher Gabe zur Standardtherapie der akuten Herzinsuffizienz, und bei Patienten mit Diabetes mellitus war das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erhöht. Die Studienergebnisse erbrachten einen nicht-signifikanten Effekt von Aliskiren mit einer Hazard Ratio von 0,92 (95%-Konfidenzintervall: 0,76–1,12; $p = 0,41$, Aliskiren vs. Placebo). Andere Behandlungseffekte von Aliskiren zeigten sich hinsichtlich der Gesamtmortalität innerhalb von 12 Monaten in Abhängigkeit vom Diabetes-mellitus-Status. In der Subgruppe von Patienten mit Diabetes mellitus lag die Hazard Ratio bei 1,64 zugunsten von Placebo (95%-Konfidenzintervall: 1,15–2,33), während die Hazard Ratio in der Subgruppe von Patienten ohne Diabetes 0,69 zugunsten von Aliskiren betrug (95%-Konfidenzintervall: 0,50–0,94); p -Wert für Interaktion = 0,0003. In der Aliskiren-Gruppe wurde eine höhere Inzidenz von Hyperkaliämie (20,9 % versus 17,5 %), Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen (16,6 % versus 12,1 %) und Hypotonie (17,1 % versus 12,6 %) gegenüber Placebo verzeichnet, wobei die Inzidenz bei Patienten mit Diabetes höher ausfiel.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na^+Cl^- -Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkungsweise der Thiazide beruht auf einer Hemmung des Na^+Cl^- -Symports durch eine kompetitive Besetzung der Cl^- -Bindungsstelle, wodurch die Elektrolytresorptionsmechanismen beeinflusst werden. Dadurch kommt es direkt zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in annähernd äquivalenten Mengen. Indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens mit anschließender Zunahme von Plasmapreninaktivität und Aldosteronsekretion sowie einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Kaliumkonzentration im Serum.

Aliskiren/Hydrochlorothiazid

In klinischen Studien erhielten mehr als 3.900 Bluthochdruckpatienten einmal täglich Rasilez HCT.

Bei Bluthochdruckpatienten führte die einmal tägliche Gabe von Rasilez HCT zu einer dosisabhängigen Senkung sowohl des systolischen als auch diastolischen Blutdrucks, die über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden anhielt. Die blutdrucksenkende Wirkung zeigte sich im Wesentlichen innerhalb von einer Woche und die maximale Wirkung wurde im Allgemeinen innerhalb von 4 Wochen beobachtet. Die blutdrucksenkende Wirkung hielt auch während der Langzeitbehandlung an und war von Alter, Geschlecht, Body Mass Index und ethnischer Zugehörigkeit unabhängig. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis der Kombination hielt über 24 Stunden lang an. Nach Absetzen der Behandlung mit Aliskiren (Aliskiren mit oder ohne Hydrochlorothiazid) kehrten die Blutdruckwerte allmählich (über 3–4 Wochen) zu den Ausgangswerten zurück, wobei kein Rebound-Effekt beobachtet wurde.

Rasilez HCT wurde in einer placebokontrollierten Studie mit 2.762 Bluthochdruckpatienten mit einem diastolischen Blutdruck ≥ 95 mmHg und < 110 mmHg (mittlerer Blutdruck zu Studienbeginn 153,6/99,2 mmHg) untersucht. In dieser Studie führte Rasilez HCT in einer Dosierung von 150 mg/12,5 mg bis 300 mg/25 mg zu einer dosisabhängigen Blutdrucksenkung (systolisch/diastolisch) um 17,6/11,9 mmHg bzw. 21,2/14,3 mmHg im Vergleich zu 7,5/6,9 mmHg unter Placebo. Die Blutdrucksenkung bei diesen Dosierungen war auch signifikant stärker als bei der jeweiligen Dosis von Aliskiren und Hydrochlorothiazid als Monotherapie. Die Kombination aus Aliskiren und Hydrochlorothiazid neutralisierte den durch Hydrochlorothiazid verursachten reaktiven Anstieg der PRA.

Bei Patienten mit deutlich erhöhtem Blutdruck (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg), zeigte Rasilez HCT in Dosierungen von 150 mg/12,5 mg bis 300 mg/25 mg, ohne Hochtitration von der Monotherapie, einen signifikant höheren Anteil mit systolischer/diastolischer Blutdruckkontrolle ($< 140/90$ mmHg) als die jeweilige Monotherapie. In dieser Population führte Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg bis 300 mg/25 mg zu einer dosisabhängigen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 20,6/12,4 mmHg bis 24,8/14,5 mmHg, die der jeweiligen Monotherapie signifikant überlegen war. Die Sicherheit der Kombinationstherapie war mit den jeweiligen Monotherapien vergleichbar, unabhängig vom Schweregrad der Hypertonie oder eines vorhandenen oder nicht vorhandenen zusätzlichen kardiovaskulären Risikos. Hypotonie und damit in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse wurden gelegentlich bei der Kombinationstherapie beobachtet; bei älteren Patienten war die Inzidenz nicht erhöht.

In einer Studie mit 880 randomisierten Patienten, die unzureichend auf die Behandlung mit Aliskiren 300 mg ansprachen, führ-

te die Kombination aus Aliskiren/Hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg zu einer Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 15,8/11,0 mmHg. Diese war signifikant größer als bei der Monotherapie mit Aliskiren 300 mg. In einer Studie mit 722 randomisierten Patienten, die unzureichend auf eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid 25 mg ansprachen, führte die Kombination aus Aliskiren/Hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg zu einer Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 16,78/10,7 mmHg. Diese war signifikant größer als bei der Monotherapie mit Hydrochlorothiazid 25 mg.

In einer weiteren klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Rasilez HCT auch bei 489 adipösen Bluthochdruckpatienten untersucht, die nicht auf Hydrochlorothiazid 25 mg ansprachen (systolischer/diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn 149,4/96,8 mmHg). In dieser schwer behandelbaren Population führte Rasilez HCT zu einer Blutdrucksenkung (systolisch/diastolisch) um 15,8/11,9 mmHg, verglichen mit 15,4/11,3 mmHg bei Irbesartan/Hydrochlorothiazid, 13,6/10,3 mmHg bei Amlodipin/Hydrochlorothiazid und 8,6/7,9 mmHg bei einer Hydrochlorothiazid-Monotherapie, wobei das Sicherheitsprofil mit der Hydrochlorothiazid-Monotherapie vergleichbar war.

In einer Studie mit 183 randomisierten Patienten mit schwerer Hypertonie (mittlerer im Sitzen gemessener diastolischer Blutdruck ≥ 105 und < 120 mmHg) erwies sich das Behandlungsregime mit Aliskiren und optionaler Ergänzung durch Hydrochlorothiazid 25 mg als sicher und wirksam zur Reduzierung des Blutdrucks.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rasilez HCT eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in essenzieller Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aliskiren

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1–3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2–3 %. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{max} um 85 % und die AUC um 70 %. Im Steady-State verringert fettarme Nahrung bei hypertensiven Patienten die C_{max} um 76 % und die $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$ um 67 %. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Transporter

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady-State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47–51 %) und konzentrations-unabhängig.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34–41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (Ausscheidung der oral verabreichten radioaktiven Dosis = 91 %). Etwa 1,4 % der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6 % der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität

Die Aliskiren-Exposition stieg mit zunehmender Dosis leicht überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6-fachen Anstieg der AUC und C_{max} bewirkt. Für die Abweichung von der Dosisproportionalität verantwortliche Mechanismen wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepatobiliären Ausscheidung.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie von Aliskiren in 39 pädiatrischen hypertensiven Patienten zwischen 6–17 Jahren, bei der Aliskiren als tägliche Dosis von 2 mg/kg oder 6 mg/kg als Granulat (3,125 mg/Tablette) gegeben wurde, waren die pharmakokinetischen Parameter ähnlich zu denen von Erwachsenen. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen nicht darauf hin, dass Alter, Körpergewicht oder Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die systemische Exposition von Aliskiren haben (siehe Abschnitt 4.2).

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-MDR1-Studie an menschlichem Gewebe deuten auf ein alters- und gewebeabhängiges Muster der MDR1-(P-gp-)Transporterreife hin. Eine hohe interindividuelle Variabilität der mRNA-Expressionsspiegel wurde beobachtet (bis zu 600-fach). Die hepatische MDR1-mRNA-Expression war statistisch signifikant niedriger in Proben von Föten, Neugeborenen und Kleinkindern bis zu 23 Monaten.

Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden. Es besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen MDR1-(P-gp-)System (siehe oben „Transporter“ und Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.3).

Hydrochlorothiazid**Resorption**

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{max} ca. 2 Stunden). Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70 % nach oraler Gabe.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4–8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40–70 %), hauptsächlich an Serumalbumin. Im Verhältnis von ungefähr 3 zum Wert des Plasmaspiegels akkumuliert Hydrochlorothiazid auch in Erythrozyten.

Biotransformation und Elimination

Hydrochlorothiazid wird überwiegend als unveränderte Substanz ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95 % der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Aliskiren/Hydrochlorothiazid

Nach oraler Gabe von Rasilez HCT Tabletten wurden die mittleren Spitzenkonzentrationen im Plasma innerhalb von 1 Stunde bei Aliskiren und 2,5 Stunden bei Hydrochlorothiazid erreicht.

Resorptionsgeschwindigkeit und -menge von Rasilez HCT entsprechen der Bioverfügbarkeit von Aliskiren und Hydrochlorothiazid als Monotherapie. Für Rasilez HCT wurden ähnliche Wirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Nahrung beobachtet wie bei den jeweiligen Monotherapien.

Patientencharakteristika

Rasilez HCT ist ein wirksames Antihypertensivum für die einmal tägliche Anwendung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body Mass Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz keine Anpassung der Initialdosis von Rasilez HCT erforderlich. Es liegen keine Daten für mit Rasilez HCT behandelte Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor. Jedoch ist Rasilez HCT bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Initialdosis von Rasilez HCT erforderlich. Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Rasilez HCT zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologische Studien mit Aliskiren zeigten keine ungünstigen Effekte auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiovaskuläre Funktionen. Die Befunde in Tierstudien zur Toxizität bei wiederholter Gabe standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren. In einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen wurde kein karzinogenes Potenzial für Aliskiren festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, die bei einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag bei Ratten aufgetreten waren, waren statistisch nicht signifikant. Aliskiren zeigte keinerlei mutagenes Potenzial, embryofetale Toxizität oder Teratogenität. Fertilität sowie prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten nicht beeinflusst.

Präklinische Untersuchungen, die die Verabreichung von Hydrochlorothiazid beim Menschen stützen, umfassten *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potenzial bei Nagern. Zu Hydrochlorothiazid sind umfassende klinische Daten verfügbar, die in den jeweiligen Abschnitten wiedergegeben werden.

Die Befunde in den toxikologischen Studien über 2 und 13 Wochen stehen in Übereinstimmung mit denjenigen, die bereits unter Monotherapie mit Aliskiren oder Hydrochlorothiazid beobachtet wurden. Es gab keine neuen oder unerwarteten Ereignisse, die für die Anwendung am Menschen von Bedeutung wären. Eine erhöhte zelluläre Vakuolisierung der „zona glomerulosa“ der Nebenniere wurde während der 13-Wochen-Studie bei Ratten beobachtet. Dieser Befund wurde bei Tieren beobachtet, die

Hydrochlorothiazid erhielten, aber nicht bei Tieren, die Aliskiren alleine oder ein Vehikel erhielten. Es gibt keine Hinweise, dass dieser Befund unter der Kombination Aliskiren/Hydrochlorothiazid verstärkt auftritt, weil er nur mit geringem Schweregrad bei allen Tieren vorhanden war.

Studien mit Jungtieren

Eine Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei jungen Ratten 8 Tage nach der Geburt über 4 Wochen mit Aliskiren-Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg/Tag durchgeführt. Eine hohe akute Mortalität (innerhalb von Stunden) und schwere Morbidität wurden bei 100 und 300 mg/kg/Tag (das 2,3- und 6,8-Fache der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) auf mg/m²-Basis unter Annahme eines erwachsenen Patienten mit 60 kg) ohne identifizierbare Todesursache und ohne auftretende Anzeichen oder Prodromalsymptome beobachtet. Das Verhältnis der letalen Dosis von 100 mg/kg/Tag und der höchsten Dosis, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbare und messbare Schädigung hinterlässt (NOAEL), von 30 mg/kg/Tag ist unerwartet niedrig.

Eine weitere Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei jungen Ratten 14 Tage nach der Geburt für 8 Wochen mit Aliskiren-Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg/Tag durchgeführt. Eine verzögerte Mortalität wurde bei 300 mg/kg/Tag (8,5-fache MRHD auf mg/m²-Basis unter Annahme eines erwachsenen Patienten mit 60 kg) ohne identifizierbare Todesursache beobachtet.

Bei den überlebenden jungen Ratten wurden keine Auswirkungen auf das Verhalten oder die Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet.

Die Plasma-Aliskiren-Exposition (AUC) bei Ratten im Alter von 8 Tagen war fast 4-fach höher als die bei Ratten im Alter von 14 Tagen bei 100 mg/kg/Tag. Die Plasmaexposition gegenüber Aliskiren bei Ratten im Alter von 14 Tagen war zwischen 85- und 387-fach höher als bei erwachsenen Ratten im Alter von 64 Tagen.

Eine Einzeldosisstudie wurde bei jungen Ratten im Alter von 14, 21, 24, 28, 31 oder 36 Tagen nach der Geburt durchgeführt. Es wurde keine Mortalität oder signifikante Toxizität beobachtet. Die Plasmaexposition war etwa 100-fach höher bei Ratten im Alter von 14 Tagen und 3-fach höher bei Ratten im Alter von 21 Tagen, verglichen mit erwachsenen Ratten.

Es wurde eine mechanistische Studie durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Alter, Aliskiren-Exposition und Reifung der MDR1- und OATP2-Expression bei Ratten zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass die entwicklungsbedingten Veränderungen der Exposition gegenüber Aliskiren mit der Ontogenese der Transporterreifung in Jejunum, Leber, Niere und Gehirn korreliert.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Ratten im Alter von 8 bis 28 Tagen nach intravenöser Gabe von Aliskiren 3 mg/kg untersucht. Die Aliskiren-Clearance erhöhte sich altersabhängig. Die Clearance bei Ratten im Alter von 8 oder 14 Tagen war ähnlich, aber in diesem Alter betrug die Clearance nur etwa 23 % der Clearance bei

Ratten im Alter von 21 Tagen und 16 % der Clearance bei Ratten im Alter von 28 Tagen.

Diese Studien zeigen, dass eine übermäßige Aliskiren-Exposition (> 400-fach höher bei 8 Tage alten Ratten im Vergleich zu erwachsenen Ratten) und eine hohe akute Toxizität bei jungen Ratten durch ein unreifes MDR1 verursacht werden, was darauf hindeutet, dass bei pädiatrischen Patienten mit unreifem MDR1 die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition besteht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Lactose-Monohydrat
Weizenstärke
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Filmüberzug:

Talkum
Hypromellose
Macrogol
Titandioxid (E 171)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Lactose-Monohydrat
Weizenstärke
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Filmüberzug:

Talkum
Hypromellose
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172, rot)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172, gelb)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Lactose-Monohydrat
Weizenstärke
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Filmüberzug:

Talkum
Hypromellose
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172, rot)
Eisen(II, III)-oxid (E 172, schwarz)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Lactose-Monohydrat
Weizenstärke
Povidon

Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Filmüberzug:

Talkum
Hypromellose
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172, rot)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172, gelb)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PA/Alu/PVC-Alu-Blisterpackungen:
Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50 oder 56 Tabletten.
Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen zu 30), 98 (2 Packungen zu 49) oder 280 (20 Packungen zu 14) Tabletten.

PVC/Polychlortrifluorethylen (PCTFE)-Alu-Blisterpackungen:
Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 oder 98 Tabletten.
Einzelpackungen (perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen) mit 56 × 1 Tabletten.
Mehrfachpackungen mit 280 (20 Packungen zu 14) Tabletten.
Mehrfachpackungen (perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen) mit 98 (2 Packungen zu 49 × 1) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummern

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg
EU/1/08/491/001–020

Rasilez HCT 150 mg/25 mg
EU/1/08/491/021–040

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg
EU/1/08/491/041–060

Rasilez HCT 300 mg/25 mg
EU/1/08/491/061–080

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:

16. Januar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Januar 2014

10. Stand der Information

Juni 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Kontaktadresse in Deutschland

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25

90429 Nürnberg

Telefon: (09 11) 273-0

Telefax: (09 11) 273-12 653

Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)

Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt