

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Weiß, 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 Hydrochlorothiazid 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 Doseinstellung 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) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 darf bei Kindern ab Geburt und bis unter 2 Jahren nicht angewendet werden und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit aufgrund einer potentiellen Aliskiren-Überexposition bestehen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.2 und 5.3). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasilez HCT bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Die Anwendung von Rasilez HCT wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasilez HCT sollte einmal täglich immer mit oder immer ohne Nahrung und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Die Patienten sollten einen passenden täglichen Rhythmus für die Einnahme des Arzneimittels festlegen und einen konstanten, zeitlichen Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme beibehalten. 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 $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- 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 Inhibitoren des Angiotensin

- konvertierenden Enzyms (ACEI) oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 werden (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 Salzverlust (z. B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
- bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen. Der Volumen- oder Salzverlust 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 Nierenfunktion, 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 Serumelektrolyte 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 hypochlorämischen 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 Calcium über den Urin und können zu einer intermittierenden und leichten Erhöhung des Calciumspiegels im Serum führen, auch ohne dass bekannte Störungen des Calciumstoffwechsels 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 Serumcalciumspiegel 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 4.2 und 4.3).

Es liegt keine Therapieerfahrung mit Rasilez HCT bei Patienten mit kürzlich durchgeführter Nierentransplantation vor. Rasilez HCT sollte bei Patienten, die sich kürzlich einer Nierentransplantation unterzogen haben, aufgrund von begrenzten klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit mit Vorsicht angewendet werden.

Aliskiren sollte 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

Rasilez HCT sollte 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 Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Es 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 Angioödeme

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, wurde über Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

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

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

In einer nach der Zulassung durchgeführten Beobachtungsstudie wurde die gleichzeitige Verabreichung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs mit einem erhöhten Risiko für Angioödeme in Verbindung gebracht. Der Mechanismus dieses Effekts wurde noch nicht aufgeklärt. Im Allgemeinen wird eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit einem ACEI oder ARB nicht empfohlen (siehe im vorherigen Abschnitt „Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)“ und in den Abschnitten 4.5 und 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 erythematodes

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematodes verschlechtern oder auslösen. Bei Anzeichen oder einem klinischen Verdacht auf systemischen Lupus erythematodes (SLE) sollte Rasilez HCT unverzüglich abgesetzt werden und eine entsprechende Therapie und Überwachung bis zum vollständigen und nachhaltigen Abklingen der Anzeichen und Symptome durchgeführt werden.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden 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 Calciumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumcalciums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Calciumstoffwechsels 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. Calciumwerte 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.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, einer vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach dem Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen. Die primäre Maßnahme ist, das Arzneimittel so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, umgehende medizinische oder operative Behandlungen 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

Übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Kardiopathie oder ischämischer

kardiovaskulärer Erkrankung könnte 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, vollständigem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Rasilez HCT enthält Weizenstärke. Die Weizenstärke in diesem Arzneimittel enthält nur sehr geringe Mengen Gluten (weniger als 100 ppm) und es ist sehr unwahrscheinlich, dass sie Probleme verursacht, wenn Sie unter Zöliakie leiden. Eine Dosiseneinheit enthält nicht mehr als 100 Mikrogramm Gluten. Wenn Sie eine Weizenallergie haben (nicht Zöliakie), dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie das Arzneimittel einnehmen.

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 (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aliskiren bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

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 gleichzeitige Anwendung 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

NSAIDs können 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. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Antihypertensiva Vorsicht geboten.

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 mg 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) einher geht (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 Rifampizin, 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 beeinflusst, für notwendig erachtet werden, wird eine routinemäßige Kontrolle des Kaliumspiegels empfohlen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

NSAIDs können 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 nachfolgenden Abschnitt „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

Obwohl gezeigt wurde, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern, wurde belegt, dass die Wirksamkeit von Aliskiren bei Einnahme mit einer leichten Mahlzeit oder ohne Mahlzeit ähnlich ist (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.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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 (↓28%), Amlodipin (↑29%) oder Cimetidin (↑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 organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe obigen Abschnitt „Fruchtsäfte und Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten“).

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 des Pointes auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika 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 Calciumsalze

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Calciumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Calcium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Calcium-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 möglicherweise 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-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-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 potentiell 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 Muskelrelaxantien

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

Rasilez HCT hat einen geringen Einfluss 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 bei 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. 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 beobachtet wurden, wird in der nachfolgenden Tabelle die höchste Häufigkeit aufgeführt.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Nicht bekannt	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

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 , Aderhauterguss ^h
Erkrankungen des Ohres und Labyrinth	
Nicht bekannt	Vertigo ^a
Herzkrankungen	
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
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-erythematodes-ähnliche Reaktionen ^h , Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes ^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 ausgeprägteren 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Während der Behandlung mit Aliskiren sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödeme aufgetreten.

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

Fälle von Angioödemem oder Symptome, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödeme

hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme 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

Die Sicherheit von Aliskiren wurde in einer randomisierten, doppelblinden, 8-wöchigen Studie mit 267 hypertensiven, meist übergewichtigen/adipösen Patienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren gefolgt von der 52-wöchigen Extensionsstudie mit 208 Patienten untersucht. Darüber hinaus wurde eine weitere 52- bis 104-wöchige, nichtinterventionelle, beobachtende Extensionsstudie mit 106 Patienten (keine Verabreichung eines Prüfpräparats) durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war die Bewertung der langfristigen Sicherheit im Hinblick auf das Wachstum und die Entwicklung von Kindern im Alter zwischen 6 und 17 Jahren, die in der Hauptstudie bei der Baseline hypertensiv (primär oder sekundär) waren und zuvor mit Aliskiren behandelt wurden.

Die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern waren im Allgemeinen ähnlich wie die bei erwachsenen Hypertonikern. Basierend auf der körperlichen Entwicklung, die bei Patienten mit primärer oder sekundärer Hypertonie beurteilt wurde, und auf der neurokognitiven Entwicklung, die ausschließlich bei Patienten mit sekundärer Hypertonie (19 Patienten: 9 zuvor mit Aliskiren behandelt und 10 zuvor mit Enalapril behandelt) untersucht wurde, wurde kein genereller, klinisch relevanter unerwünschter Einfluss bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren nach einer Behandlung mit Aliskiren bis zu einem Jahr beobachtet. Siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2 zu Informationen bei Kindern und Jugendlichen.

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.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

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 über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://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: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Renin-Inhibitoren, 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 Plasmareninaktivität (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 Calciumkanalblocker 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. Eine zusammenfassende Analyse von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 12 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Blutdrucksenkung zwischen Aliskiren 300 mg und Aliskiren 150 mg bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).

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 $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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% versus 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.

Im Rahmen einer doppelblinden, aktiv kontrollierten, randomisierten Studie wurde der Nutzen von Aliskiren bezüglich der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei 7.064 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction untersucht, von denen 62% eine Hypertonie-Vorgeschichte aufwiesen. Der primäre Endpunkt setzte sich aus kardiovaskulärem Tod und der ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zusammen.

In dieser Studie wurde Aliskiren (Zieldosis 300 mg) verglichen mit Enalapril (Zieldosis 20 mg) bei Gabe jeweils zusätzlich zur Standardtherapie, die einen Betablocker (und einen Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten bei 37% der Patienten) und bei Bedarf ein Diuretikum umfasste. Die Studie untersuchte auch die Kombination von Aliskiren und Enalapril. Die durchschnittliche Dauer der Nachuntersuchung betrug 3,5 Jahre. Das Endergebnis der Studie konnte statistisch nicht belegen, dass Aliskiren bezüglich des primären Endpunkts Enalapril nicht unterlegen ist. Im Wesentlichen gab es jedoch keinen Unterschied in den beobachteten Inzidenz-Raten zwischen Aliskiren und Enalapril (Hazard-Ratio von 0,99 mit 95% Konfidenzintervall: 0,90-1,10). Die Gabe von Aliskiren zusätzlich zu Enalapril zeigte keinen signifikanten Nutzen (primärer Endpunkt: Hazard-Ratio von 0,93 mit 95% Konfidenzintervall: 0,85-1,03; $p=0,1724$, Kombination versus Enalapril). Die Behandlungseffekte

waren bei Diabetes-Patienten und bei Patienten mit Niereninsuffizienz ähnlich. Die Inzidenz von adjudizierten Schlaganfällen wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Aliskiren- und Enalapril-Gruppen (4,4% versus 4,0%; HR 1,12, 95% KI 0,848, 1,485) oder zwischen den Kombination- und Enalapril-Gruppen auf (3,7% versus 4,0%; HR 0,93, 95% KI 0,697, 1,251). Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen war tendenziell höher bei Patienten mit Diabetes oder einer GFR <60 ml/min/1,73 m², oder einem Alter ≥ 65 Jahre, jedoch gab es keine Unterschiede zwischen Aliskiren-behandelten und Enalapril-behandelten Patienten.

Die Häufigkeit bestimmter unerwünschter Ereignisse war ähnlich zwischen den Aliskiren- und Enalapril-Gruppen, während es eine erhöhte Inzidenz für unerwünschte Ereignisse bei der Kombination von Aliskiren und Enalapril gab: Hyperkaliämie (21,4%, 13,2% und 15,9% für die Kombination, bzw. für Aliskiren und Enalapril); Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen (23,2%, 17,4% und 18,7%) und Hypotonie-bedingte Ereignisse (27,0%, 22,3% und 22,4%).

Die Inzidenz von Synkopen war statistisch signifikant erhöht bei der Kombination von Aliskiren und Enalapril im Vergleich zu Enalapril in der Gesamtpopulation (4,2% versus 2,8%; RR 1,51; 95% KI 1,11-2,05) und in der zusammengefassten Subgruppe der NYHA I/II Patienten (4,8% versus 3,0%; RR 1,62; 95% KI 1,14-2,29).

Die Inzidenz von Vorhofflimmern betrug 11,1%, 13,3% und 11,0% in der Kombination, bzw. für die Aliskiren- und Enalapril-Gruppen.

Die Inzidenz von Herzinsuffizienz und ischämischem Schlaganfall war für Aliskiren bei NYHA-I/II-Patienten mit Hypertonie im Vergleich zu Enalapril statistisch signifikant erhöht, ebenso wie das Auftreten von chronischer Herzinsuffizienz und ventrikulären Extrasystolen bei NYHA-III/IV-Patienten mit Hypertonie. Die Kombination aus Aliskiren und Enalapril zeigte statistisch signifikante Unterschiede in der Rate von instabiler Angina verglichen zu Enalapril.

Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit oder Sicherheit in der Subpopulation der älteren Patienten mit einer Hypertonie-Vorgeschichte und chronischer Herzinsuffizienz der Klasse I-II verglichen mit der gesamten Studienpopulation.

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 befindetet, 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 Plasminogenaktivität und Aldosteronsekretion sowie einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Kaliumkonzentration im Serum.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung (≥ 50 000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4;31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25 000 mg) auf eine Odds-

Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100,000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

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, führte 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

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, 8-wöchigen Studie mit einer Aliskiren-Monotherapie (3 Dosisgruppen nach Gewicht [≥ 20 kg bis < 50 kg; ≥ 50 kg bis < 80 kg; ≥ 80 kg bis ≤ 150 kg]: geringe 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg], mittlere 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg] und hohe Dosis 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg] mit einem weiten Dosierungsverhältnis zwischen den geringen, mittleren und hohen Dosisgruppen [1:6:24]) bei 267 pädiatrischen, hypertensiven, meist übergewichtigen/adipösen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren senkte Aliskiren den in der Arztpraxis und ambulant gemessenen Blutdruck dosisabhängig während der initialen 4-wöchigen Dosisfindungsphase der Studie (Phase 1). Jedoch überlappte bei der folgenden 4-wöchigen randomisierten Auswaschphase der Studie (Phase 2) die Wirkung von Aliskiren mit der Wirkung, die bei Patienten aller Dosisgruppen (geringe, $p=0,8894$; mittlere, $p=0,9511$; hohe, $p=0,0563$) beobachtet wurde, die auf Placebo umgestellt wurden. Die durchschnittlichen Unterschiede zwischen Aliskiren und Placebo betragen für die gering dosierte Gruppe und die Gruppe mit mittlerer Dosierung $< 0,2$ mmHg. Die Behandlung mit Aliskiren wurde in dieser Studie gut vertragen.

Diese Studie wurde um eine 52-wöchige, doppelblinde, randomisierte Studie verlängert, um die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Aliskiren im Vergleich zu Enalapril bei 208 pädiatrischen, hypertensiven Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren (bei Baseline in der vorangegangenen Studie) zu beurteilen. Die Anfangsdosis in jeder Gruppe wurde abhängig vom Gewicht bestimmt, mit den drei Gruppen: ≥ 20 kg bis < 50 kg; ≥ 50 kg bis < 80 kg; ≥ 80 kg bis ≤ 150 kg. Die Anfangsdosis von Aliskiren betrug 37,5/75/150 mg in der niedrigen, mittleren bzw. hohen Gewichtsgruppe. Die Anfangsdosis von Enalapril betrug 2,5/5/10 mg in der niedrigen, mittleren bzw. hohen Gewichtsgruppe. Eine optionale Dosistitration der jeweiligen Studienmedikamente auf das nächsthöhere, gewichtsbasierte Dosisniveau war verfügbar, indem die Dosis der beiden erlaubten Dosistitrationen verdoppelt wurde: bis zu 600 mg (höchste untersuchte Dosis bei Erwachsenen) für Aliskiren und 40 mg für Enalapril in der ≥ 80 kg bis ≤ 150 kg Gewichtsgruppe; wenn medizinisch notwendig, um den mittleren systolischen Blutdruck im Sitzen unter Kontrolle zu halten (d. h. msSBP sollte kleiner als die 90. Perzentile für Alter, Geschlecht und Größe sein). Insgesamt betrug das Durchschnittsalter der Patienten 11,8 Jahre wobei 48,6% der Patienten in der Altersgruppe von 6-11 Jahren und 51,4% in der von 12-17 Jahren waren. Das Durchschnittsgewicht betrug 68,0 kg, wobei 57,7% der Patienten einen BMI größer als oder entsprechend der 95. Perzentile für das Alter und das Geschlecht hatten. Am Ende dieser Verlängerungsstudie waren im vollständigen Gesamtdatensatz die Veränderungen im msSBP bezogen auf den Ausgangswert bei Aliskiren im Vergleich zu Enalapril ($-7,63$ mmHg vs. $-7,94$ mmHg) ähnlich. Allerdings blieb die Signifikanz der Nichtunterlegenheitsprüfung nicht erhalten, wenn die Analyse nur die gemäß Protokoll behandelten Patienten einbezog. In dieser Gruppe betrug die Veränderung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des msSBP bezogen auf den Ausgangswert $-7,84$ mmHg bei Aliskiren und $-9,04$ mmHg bei Enalapril. Darüber hinaus kann aufgrund der Möglichkeit der Auftitration, wenn medizinisch notwendig, um den msSBP zu kontrollieren, keine Schlussfolgerung auf die entsprechende Dosierung von Aliskiren bei Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren gezogen werden.

Im Anschluss an die ersten 52 Wochen der Extensionsstudie wurden geeignete männliche oder weibliche, pädiatrische Patienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren mit einer primären oder sekundären Hypertonie in eine 52- bis 104-wöchige, nicht-interventionelle, beobachtende Extensionsstudie ohne Therapie aufgenommen. Diese Studie dient der Bewertung des langfristigen Wachstums und der langfristigen Entwicklung anhand von Messungen des Körpergewichts und der -größe. Darüber hinaus wurden auch im Rahmen der Maßnahmen zur Nachbeobachtung die neurokognitive und die renale Funktion ausschließlich bei Patienten mit sekundärer Hypertonie (19 Patienten: 9 zuvor mit Aliskiren und 10 zuvor mit Enalapril behandelt) bewertet.

Bei den durchschnittlichen Veränderungen der Körpergröße, des Körpergewichts oder des BMI gab es zwischen den Behandlungsgruppen von der Baseline bis zum Besuchstermin 18 zur Langzeitbeobachtung (Woche 104) keine statistisch signifikanten Unterschiede (primäre Analyse).

In beiden Behandlungsgruppen gab es nach 104 Wochen (beim Besuchstermin 19 zur Langzeitbeobachtung [Woche 156]) Patienten, bei denen für das Körpergewicht und den BMI gegenüber der Baseline langfristige durchschnittliche Verringerungen beobachtet wurden, mit einer geringfügig stärkeren Abnahme bei den mit Aliskiren behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten.

Es gab eine größere mittlere Zunahme der Körpergröße nach 104 Wochen gegenüber der Ausgangslage (beim Besuchstermin 19 zur Langzeitbeobachtung [Woche 156], Patienten mit sekundärer Hypertonie) im Vergleich zu dem nach 52 Wochen beobachteten Anstieg (beim Besuchstermin 18 zur Langzeitbeobachtung [Woche 104], Patienten mit primärer Hypertonie), was bei diesen noch wachsenden pädiatrischen Patienten den Erwartungen entspricht.

Die Ergebnisse der neurokognitiven Beurteilungen ergaben leichte Verbesserungen bei den meisten Testwerten, ohne bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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 AUC_{0-tau} um 67%. Jedoch war die Wirksamkeit von Aliskiren bei Einnahme mit einer leichten Mahlzeit oder im nüchternen Zustand ähnlich. 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 konzentrationsunabhängig.

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).

In einer 8-wöchigen randomisierten Doppelblindstudie mit einer Aliskiren-Monotherapie mit 267 pädiatrischen, hypertensiven, meist übergewichtigen/adipösen Patienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren waren am Tag 28 die Aliskiren-Konzentrationen im nüchternen Zustand vergleichbar mit denen, die in anderen Studien bei Erwachsenen und Kindern beobachtet wurden, in denen vergleichbare Aliskiren-Dosierungen eingesetzt wurden.

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-MDR1-Studie an menschlichem Gewebe deuten auf ein alters- und gewebeabhängiges Muster der MDR1-(P-gp-)Transporterreifung 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 obigen Abschnitt „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 Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 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 (Gastrointestinaltrakt) 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.

Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein lokales (Gastrointestinaltrakt) Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9 bis 11fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei

einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Präklinische Untersuchungen, die die Verabreichung von Hydrochlorothiazid beim Menschen stützen, umfassten *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential 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 juvenile Toxizitätsstudie bei 8 Tage alten Ratten mit 100 mg/kg/Tag und 300 mg/kg/Tag Aliskiren (dem 2,3-fachen und 6,8-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen) war mit einer hohen Sterblichkeit und schweren Morbidität verbunden. Eine weitere juvenile Toxizitätsstudie bei 14 Tage alten Ratten mit 300 mg/kg/Tag Aliskiren (dem 8,5-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen) war mit einer verzögerten Sterblichkeit verbunden. Die systemische Exposition gegenüber Aliskiren bei 8 Tage alten Ratten war > 400-fach höher im Vergleich zu erwachsenen Ratten. Ergebnisse einer mechanistischen Studie zeigten, dass die MDR1-(P-gp)-Genexpression bei jungen Ratten im Vergleich zu erwachsenen Ratten signifikant niedriger war. Die erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren bei jungen Ratten scheint hauptsächlich auf die fehlende Reifung von P-gp im Gastrointestinaltrakt zurückzuführen zu sein. Es besteht daher ein Potenzial für eine Aliskiren-Überexposition bei pädiatrischen Patienten mit unreifem MDR1-Effluxsystem (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 Filmtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon Typ A
Lactose-Monohydrat
Weizenstärke
Povidon K-30
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Filmüberzug:

Talkum
Hypermellose (Substitutionstyp 2910; 3 mPa·s)
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon Typ A
Lactose-Monohydrat
Weizenstärke
Povidon, K-30
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Filmüberzug:

Talkum
Hypermellose (Substitutionstyp 2910; 3 mPa·s)
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172, rot)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172, gelb)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon Typ A
Lactose-Monohydrat
Weizenstärke
Povidon, K-30
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Filmüberzug:

Talkum
Hypermellose (Substitutionstyp 2910; 3 mPa·s)
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172, rot)
Eisen(II, III)-oxid (E 172, schwarz)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon Typ A
Lactose-Monohydrat
Weizenstärke
Povidon, K-30
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Filmüberzug:

Talkum
Hypromellose (Substitutionstyp 2910; 3 mPa·s)
Macrogol 4000
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

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°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 Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen) mit 56 x 1 Tabletten.
Mehrfachpackungen mit 280 (20 Packungen zu 14) Tabletten.
Mehrfachpackungen (perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen) mit 98 (2 Packungen zu 49 x 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

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten
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: 27. August 2018

10. STAND DER INFORMATION

07/2020

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