

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 25 mg Lactose-Monohydrat und 24,5 mg Weizenstärke.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, bikonvexe, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „LCI“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Sprimeo HCT ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Sprimeo 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, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Sprimeo HCT beträgt 1 Filmtablette pro Tag. Sprimeo HCT sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Sprimeo HCT sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

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.

Sprimeo 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.

Wenn der Blutdruck nach einer Behandlungsdauer von 2 bis 4 Wochen nicht kontrolliert ist, kann die Dosis bis zu einem Maximum von Sprimeo 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 Sprimeo HCT in der gleichen Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Sprimeo 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. Die gleichzeitige Anwendung von Sprimeo HCT mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) oder Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Sprimeo HCT ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### 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

Sprimeo HCT wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) 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  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ )
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie
- 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 Aliskiren mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkopen, Schlaganfälle, Hyperkaliämien und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel, die dieses System beeinflussen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination von Aliskiren mit einem Inhibitor des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht empfohlen.

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Herzinsuffizienz

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

##### Angioödeme

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, 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-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

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).

Primeo HCT sollte unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

##### Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit Salz- und/oder Volumenmangel unter hochdosierter Diuretikatherapie kann nach Beginn der Behandlung mit Primeo HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Primeo HCT sollte nur nach Ausgleich eines vorbestehenden Salz- und/oder Volumenmangels angewendet werden.

### Störungen des Elektrolythaushaltes

Die Behandlung mit Spimeo 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 Spimeo 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. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 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 Spimeo HCT entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

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

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

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

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

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ( $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Wie andere Arzneistoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, sollte auch Aliskiren bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert. 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

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung sollten Thiazide nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da geringe Verschiebungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts ein hepatisches Koma auslösen können. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Für die Anwendung von Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Sprimeo HCT bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor.

#### Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von 300 mg Aliskiren und 200 mg Ketoconazol bzw. 240 mg Verapamil führte zu einer Zunahme der Aliskiren-AUC um 76% bzw. 97%. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit moderaten P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Verapamil angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

#### Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

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

#### Nierenarterienstenose und renovaskuläre Hypertonie

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

#### Systemischer Lupus erythematoses

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

### 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. Die Anwendung von Sprimeo HCT in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

### Photosensibilität

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

### Akutes Engwinkelglaukom

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

### Allgemeines

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Sprimeo HCT abgesetzt werden.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten auftreten, sind jedoch bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

### Sonstige Bestandteile

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

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Information zu Wechselwirkungen mit Sprimeo HCT

*Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen:* Die kaliumausschwemmende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch die kaliumsparende Wirkung von Aliskiren abgeschwächt. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass dieser Effekt von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate), verstärkt wird. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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

*Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure und nicht selektive NSAIDs:* Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. NSAIDs können auch die diuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

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

### *Andere Antihypertensiva*

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

### Zusätzliche Informationen zu Wechselwirkungen mit Aliskiren

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassen Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Fenofibrat, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-Mononitrat, Digoxin, Metformin, Amlodipin, Atorvastatin, Cimetidin und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen festgestellt. Daher ist weder für Aliskiren noch für die oben genannten gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

*Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein:* 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. 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.

*Potente P-gp-Inhibitoren:* Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die  $C_{\max}$  von Aliskiren 75 mg um das ca. 2,5-Fache und die AUC 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).

*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 Absorption 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.

*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 %.

*Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (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 Wechselwirkung mit Grapefruitsaft).

*Grapefruitsaft:* Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der  $C_{\max}$  von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von 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. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Sprimeo HCT wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

*Furosemid:* Bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und Furosemid wurden AUC und  $C_{\max}$  von Furosemid um 28 % bzw. 49 % reduziert. Daher wird empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid die Wirkung zu überwachen, um in klinischen Fällen von Volumüberlastung eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.

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

*Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln:* Es wurde gezeigt, dass sehr fettreiche Nahrung die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringert.

#### 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 hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.

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

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

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

*Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika):* Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4). Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer 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. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

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 Sprimeo 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 Sprimeo HCT schnellstmöglich abgesetzt werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. 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 Sprimeo HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Sprimeo HCT während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Sprimeo HCT die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte jedoch beachtet werden, dass bei einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Aliskiren/Hydrochlorothiazid-Kombination

Die Unbedenklichkeit von Sprimeo HCT wurde in 9 klinischen Studien mit mehr als 3.900 Patienten untersucht. In diesen Studien wurden über 700 Patienten länger als 6 Monate und 190 Patienten länger als 1 Jahr behandelt. Das Auftreten von Nebenwirkungen zeigte keine Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Die Behandlung mit Sprimeo HCT führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg/25 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung beobachtet mit Sprimeo HCT tritt Diarrhö auf. Unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Sprimeo HCT (Aliskiren und Hydrochlorothiazid) berichtet wurden und in den entsprechenden Abschnitten der einzelnen Bestandteile angeführt sind, können auch unter Sprimeo HCT auftreten.

Für 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.

<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>
--

Häufig:	Diarrhö
---------	---------

*Diarrhö:* Diarrhö ist eine dosisabhängige Nebenwirkung von Aliskiren. In kontrollierten klinischen Studien lag die Diarrhöinzidenz unter Sprimeo 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

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

### Aliskiren

Die Behandlung mit Aliskiren führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung tritt Diarrhö auf.

Die bekannten unerwünschten Ereignisse von Aliskiren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt, wobei dieselben Beschreibungen wie vorher für die fixe Kombination verwendet werden.

<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Schwindel
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Hypotonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Diarrhö
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich:	Hautausschlag, schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut
Selten:	Angioödeme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Häufig:	Arthralgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich:	Periphere Ödeme
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig:	Hyperkaliämie
Selten:	Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits
Selten:	Anstieg des Blutkreatinins

Während der Behandlung mit Aliskiren kam es zum Auftreten von Angioödem und Überempfindlichkeitsreaktionen. 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 Angioödem 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 (ACE-Inhibitoren oder ARBs).

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet.

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.

*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. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Periphere Ödeme, Anstieg des Blutkreatinins und schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut wurden ebenfalls berichtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde über viele Jahre häufig verschrieben, oft in höheren Dosen, als in Sprimeo HCT enthalten. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die mit Thiazid-Diuretika allein, einschließlich Hydrochlorothiazid, behandelt wurden:

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten:	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
Sehr selten:	Agranulozytose, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Leukopenie
Nicht bekannt:	Aplastische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Sehr selten:	Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Hypokaliämie
Häufig:	Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Selten:	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status
Sehr selten:	Hypochlorämische Alkalose
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Selten:	Depression, Schlafstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Selten:	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
<b>Augenerkrankungen</b>	
Selten:	Sehstörungen
Nicht bekannt:	Akutes Engwinkelglaukom
<b>Herzerkrankungen</b>	
Selten:	Kardiale Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Orthostatische Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr selten:	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Verminderter Appetit, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten:	Abdominale Beschwerden, Verstopfung, Diarrhö
Sehr selten:	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Selten:	Intrahepatische Cholestase, Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag
Selten:	Photosensibilitätsreaktion
Sehr selten:	Kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse
Nicht bekannt:	Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt:	Muskelkrämpfe
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nicht bekannt:	Nierenfunktionsstörungen, akute Niereninsuffizienz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Impotenz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Nicht bekannt:	Asthenie, Fieber
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden
Selten:	Glukosurie

## 4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Spimeo HCT liegen keine Daten vor. 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. 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: Renin-Inhibitor (Aliskiren) Kombinationen mit Diuretika (Hydrochlorothiazid), ATC-Code: C09XA52

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

#### Aliskiren

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

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

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

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten ( $\geq 65$  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 ( $\geq 65$  Jahre) und sehr alten (30 %  $\geq 75$  Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

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

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

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

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 vorläufigen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,09 zugunsten des Placebos (95% Konfidenzintervall: 0,97, 1,22, zweiseitiges  $p=0,17$ ). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beobachtet: renale Komplikationen (4,7% versus 3,3%), Hyperkaliämie (36,9% versus 27,1%), Hypotonie (18,4% versus 14,6%) und Schlaganfall (2,7% versus 2,0%). Die erhöhte Inzidenz von nicht tödlichen Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

### Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der fröhdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Transport im fröhdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkungsweise der Thiazide beruht auf einer Hemmung des  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Symports durch eine kompetitive Besetzung der  $\text{Cl}^-$ -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 Plasmareninaktivität und Aldosteronsekretion sowie einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Kaliumkonzentration im Serum.

### Aliskiren/Hydrochlorothiazid

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

Bei Bluthochdruckpatienten führte die einmal tägliche Gabe von Sprimeo 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.

Sprimeo HCT wurde in einer placebokontrollierten Studie mit 2.762 Bluthochdruckpatienten mit einem diastolischen Blutdruck  $\geq 95$  mmHg und  $< 110$  mmHg (mittlerer Blutdruck zu Studienbeginn 153,6/99,2 mmHg) untersucht. In dieser Studie führte Sprimeo 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  $\geq 160$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 100$  mmHg), zeigte Sprimeo 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 Sprimeo 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 Sprimeo 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 Sprimeo 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  $\geq 105$  und  $< 120$  mmHg) erwies sich das Behandlungsregime mit Aliskiren und optionaler Ergänzung durch Hydrochlorothiazid 25 mg als sicher und wirksam zur Reduzierung des Blutdrucks.

## 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 %. 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.

#### 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.

#### Metabolismus 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.

### 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.

### Metabolismus 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 Sprimeo 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 Sprimeo HCT entsprechen der Bioverfügbarkeit von Aliskiren und Hydrochlorothiazid als Monotherapie. Für Sprimeo HCT wurden ähnliche Wirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Nahrung beobachtet wie bei den jeweiligen Monotherapien.

### Patientencharakteristika

Sprimeo 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 Sprimeo HCT erforderlich. Es liegen keine Daten für mit Sprimeo HCT behandelte Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor. Jedoch ist Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe 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. Sprimeo HCT wird nicht für die Behandlung von Patienten mit Anurie oder schwerer Nierenfunktionsstörung ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) empfohlen und die gleichzeitige Anwendung von Sprimeo HCT mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 Sprimeo 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 zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Präklinische Untersuchungen, die die Verabreichung von Hydrochlorothiazid beim Menschen stützen, umfassten *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen 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.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

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

#### Filmüberzug

Talkum  
Hypromellose  
Macrogol  
Titandioxid (E 171)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

24 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PA/Alu/PVC-Alu-Blisterpackungen:

Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50 oder 56 Tabletten.

Mehrfachpackungen mit 90, 98 oder 280 Tabletten.

PVC/Polychlortrifluorethylen (PCTFE)-Alu-Blisterpackungen:

Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 oder 98 Tabletten.

Einzelpackungen (perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen) mit 56x1 Tabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten.

Mehrfachpackungen (perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen) mit 98x1 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 entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/001-020

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

23.06.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 50 mg Lactose-Monohydrat und 49 mg Weizenstärke.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blassgelbe, bikonvexe, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „CLL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Sprimeo HCT ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Sprimeo 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, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Sprimeo HCT beträgt 1 Filmtablette pro Tag. Sprimeo HCT sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Sprimeo HCT sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

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

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

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

Sprimeo HCT 150 mg /25 mg ist für Patienten geeignet, deren Blutdruck mit Aliskiren 150 mg oder Hydrochlorothiazid 25 mg alleine oder mit Sprimeo HCT 150 mg/12,5 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 Sprimeo 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 Sprimeo HCT in der gleichen Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Sprimeo 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. Die gleichzeitige Anwendung von Sprimeo HCT mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) oder Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Sprimeo HCT ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### 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

Sprimeo HCT wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) 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  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ )
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie
- 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 Aliskiren mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkopen, Schlaganfälle, Hyperkaliämien und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel, die dieses System beeinflussen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination von Aliskiren mit einem Inhibitor des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht empfohlen.

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Herzinsuffizienz

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

##### Angioödeme

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, 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-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

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).

Sprimeo HCT sollte unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

##### Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit Salz- und/oder Volumenmangel unter hochdosierter Diuretikatherapie kann nach Beginn der Behandlung mit Sprimeo HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Sprimeo HCT sollte nur nach Ausgleich eines vorbestehenden Salz- und/oder Volumenmangels angewendet werden.

### Störungen des Elektrolythaushaltes

Die Behandlung mit Sprimeo 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 Sprimeo 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. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 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 Sprimeo HCT entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

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

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

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

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

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ( $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Wie andere Arzneistoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, sollte auch Aliskiren bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert. 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

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung sollten Thiazide nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da geringe Verschiebungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts ein hepatisches Koma auslösen können. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Für die Anwendung von Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Sprimeo HCT bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor.

### Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von 300 mg Aliskiren und 200 mg Ketoconazol bzw. 240 mg Verapamil führte zu einer Zunahme der Aliskiren-AUC um 76% bzw. 97%. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit moderaten P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Verapamil angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

### Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

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

### Nierenarterienstenose und renovaskuläre Hypertonie

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

### Systemischer Lupus erythematoses

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

### 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. Die Anwendung von Sprimeo HCT in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

### Photosensibilität

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

### Akutes Engwinkelglaukom

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

### Allgemeines

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Sprimeo HCT abgesetzt werden.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten auftreten, sind jedoch bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

### Sonstige Bestandteile

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

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Information zu Wechselwirkungen mit Sprimeo HCT

*Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen:* Die kaliumausschwemmende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch die kaliumsparende Wirkung von Aliskiren abgeschwächt. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass dieser Effekt von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate), verstärkt wird. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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

*Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure und nicht selektive NSAIDs:* Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. NSAIDs können auch die diuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

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

### *Andere Antihypertensiva*

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

### Zusätzliche Informationen zu Wechselwirkungen mit Aliskiren

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassen Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Fenofibrat, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-Mononitrat, Digoxin, Metformin, Amlodipin, Atorvastatin, Cimetidin und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen festgestellt. Daher ist weder für Aliskiren noch für die oben genannten gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

*Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein:* 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. 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 verschiedener 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.

*Potente P-gp-Inhibitoren:* Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die  $C_{\max}$  von Aliskiren 75 mg um das ca. 2,5-Fache und die AUC 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).

*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 Absorption 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.

*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 %.

*Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (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 Wechselwirkung mit Grapefruitsaft).

*Grapefruitsaft:* Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der  $C_{\max}$  von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von 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. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Sprimeo HCT wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

*Furosemid:* Bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und Furosemid wurden AUC und  $C_{\max}$  von Furosemid um 28 % bzw. 49 % reduziert. Daher wird empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid die Wirkung zu überwachen, um in klinischen Fällen von Volumüberlastung eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.

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

*Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln:* Es wurde gezeigt, dass sehr fettreiche Nahrung die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringert.

#### 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 hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.

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

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

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

*Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika):* Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4). Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer 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. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

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 Sprimeo 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 Sprimeo HCT schnellstmöglich abgesetzt werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. 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 Sprimeo HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Sprimeo HCT während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Sprimeo HCT die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte jedoch beachtet werden, dass bei einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Aliskiren/Hydrochlorothiazid-Kombination

Die Unbedenklichkeit von Sprimeo HCT wurde in 9 klinischen Studien mit mehr als 3.900 Patienten untersucht. In diesen Studien wurden über 700 Patienten länger als 6 Monate und 190 Patienten länger als 1 Jahr behandelt. Das Auftreten von Nebenwirkungen zeigte keine Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Die Behandlung mit Sprimeo HCT führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg/25 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung beobachtet mit Sprimeo HCT tritt Diarrhö auf. Unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Sprimeo HCT (Aliskiren und Hydrochlorothiazid) berichtet wurden und in den entsprechenden Abschnitten der einzelnen Bestandteile angeführt sind, können auch unter Sprimeo HCT auftreten.

Für 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.

<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>
--

Häufig:	Diarrhö
---------	---------

*Diarrhö:* Diarrhö ist eine dosisabhängige Nebenwirkung von Aliskiren. In kontrollierten klinischen Studien lag die Diarrhöinzidenz unter Sprimeo 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

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

### Aliskiren

Die Behandlung mit Aliskiren führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung tritt Diarrhö auf.

Die bekannten unerwünschten Ereignisse von Aliskiren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt, wobei dieselben Beschreibungen wie vorher für die fixe Kombination verwendet werden.

<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Schwindel
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Hypotonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Diarrhö
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich:	Hautausschlag, schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut
Selten:	Angioödeme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Häufig:	Arthralgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich:	Periphere Ödeme
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig:	Hyperkaliämie
Selten:	Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits
Selten:	Anstieg des Blutkreatinins

Während der Behandlung mit Aliskiren kam es zum Auftreten von Angioödem und Überempfindlichkeitsreaktionen. 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 Angioödem 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 (ACE-Inhibitoren oder ARBs).

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet.

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.

*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. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Periphere Ödeme, Anstieg des Blutkreatinins und schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut wurden ebenfalls berichtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde über viele Jahre häufig verschrieben, oft in höheren Dosen, als in Sprimeo HCT enthalten. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die mit Thiazid-Diuretika allein, einschließlich Hydrochlorothiazid, behandelt wurden:

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten:	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
Sehr selten:	Agranulozytose, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Leukopenie
Nicht bekannt:	Aplastische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Sehr selten:	Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Hypokaliämie
Häufig:	Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Selten:	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status
Sehr selten:	Hypochlorämische Alkalose
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Selten:	Depression, Schlafstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Selten:	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
<b>Augenerkrankungen</b>	
Selten:	Sehstörungen
Nicht bekannt:	Akutes Engwinkelglaukom
<b>Herzerkrankungen</b>	
Selten:	Kardiale Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Orthostatische Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr selten:	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Verminderter Appetit, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten:	Abdominale Beschwerden, Verstopfung, Diarrhö
Sehr selten:	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Selten:	Intrahepatische Cholestase, Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag
Selten:	Photosensibilitätsreaktion
Sehr selten:	Kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse
Nicht bekannt:	Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt:	Muskelkrämpfe
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nicht bekannt:	Nierenfunktionsstörungen, akute Niereninsuffizienz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Impotenz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Nicht bekannt:	Asthenie, Fieber
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden
Selten:	Glukosurie

## 4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Sprimeo HCT liegen keine Daten vor. 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. 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: Renin-Inhibitor (Aliskiren) Kombinationen mit Diuretika (Hydrochlorothiazid), ATC-Code: C09XA52

Sprimeo 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 Kalziumkanalblocker Amlodipin und dem Betablocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen waren wirksam und wurden gut vertragen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten ( $\geq 65$  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 ( $\geq 65$  Jahre) und sehr alten (30 %  $\geq 75$  Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

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

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

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

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 beinhaltet. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die vorläufigen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,09 zugunsten des Placebos (95% Konfidenzintervall: 0,97, 1,22, zweiseitiges  $p=0,17$ ). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beobachtet: renale Komplikationen (4,7% versus 3,3%), Hyperkaliämie (36,9% versus 27,1%), Hypotonie (18,4% versus 14,6%) und Schlaganfall (2,7% versus 2,0%). Die erhöhte Inzidenz von nicht tödlichen Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

#### Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkungsweise der Thiazide beruht auf einer Hemmung des  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Symports durch eine kompetitive Besetzung der  $\text{Cl}^-$ -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 Plasminreninaktivität und Aldosteronsekretion sowie einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Kaliumkonzentration im Serum.

#### Aliskiren/Hydrochlorothiazid

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

Bei Bluthochdruckpatienten führte die einmal tägliche Gabe von Spimeo 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.

Spimeo HCT wurde in einer placebokontrollierten Studie mit 2.762 Bluthochdruckpatienten mit einem diastolischen Blutdruck  $\geq 95$  mmHg und  $< 110$  mmHg (mittlerer Blutdruck zu Studienbeginn 153,6/99,2 mmHg) untersucht. In dieser Studie führte Spimeo 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  $\geq 160$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 100$  mmHg), zeigte Sprimeo 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 Sprimeo 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 Sprimeo 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 Sprimeo 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  $\geq 105$  und  $< 120$  mmHg) erwies sich das Behandlungsregime mit Aliskiren und optionaler Ergänzung durch Hydrochlorothiazid 25 mg als sicher und wirksam zur Reduzierung des Blutdrucks.

## 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 %. 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.

#### 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.

### Metabolismus 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.

### 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.

### Metabolismus 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 Sprimeo 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 Sprimeo HCT entsprechen der Bioverfügbarkeit von Aliskiren und Hydrochlorothiazid als Monotherapie. Für Sprimeo HCT wurden ähnliche Wirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Nahrung beobachtet wie bei den jeweiligen Monotherapien.

### Patientencharakteristika

Sprimeo 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 Sprimeo HCT erforderlich. Es liegen keine Daten für mit Sprimeo HCT behandelte Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor. Jedoch ist Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionstörungen 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. Sprimeo HCT wird nicht für die Behandlung von Patienten mit Anurie oder schwerer Nierenfunktionsstörung ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) empfohlen und die gleichzeitige Anwendung von Sprimeo HCT mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 Sprimeo 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 zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Präklinische Untersuchungen, die die Verabreichung von Hydrochlorothiazid beim Menschen stützen, umfassten *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen 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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

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

#### Filmüberzug

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

24 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PA/Alu/PVC-Alu-Blisterpackungen:

Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50 oder 56 Tabletten.

Mehrfachpackungen mit 90, 98 oder 280 Tabletten.

PVC/Polychlortrifluorethylen (PCTFE)-Alu-Blisterpackungen:

Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 oder 98 Tabletten.

Einzelpackungen (perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen) mit 56x1 Tabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten.

Mehrfachpackungen (perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen) mit 98x1 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 entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/021-040

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

23.06.2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 25 mg Lactose-Monohydrat und 24,5 mg Weizenstärke.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Violett-weiße, bikonvexe, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „CVI“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Sprimeo HCT ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Sprimeo 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, Art und Dauer der Anwendung**

Die empfohlene Dosis von Sprimeo HCT beträgt 1 Filmtablette pro Tag. Sprimeo HCT sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Sprimeo HCT sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

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

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

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

Sprimeo HCT 300 mg /12,5 mg ist für Patienten geeignet, deren Blutdruck mit Aliskiren 300 mg oder Hydrochlorothiazid 12,5 mg alleine oder mit Sprimeo HCT 150 mg/12,5 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 Sprimeo 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 Sprimeo HCT in der gleichen Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Sprimeo HCT für die Anwendung bei Patienten mit Anurie und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Sprimeo HCT mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) oder Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Sprimeo HCT ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### 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

Sprimeo HCT wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) oder gegen andere Sulfonamid-Derivate
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte
- Angeborenes oder idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6)
- Anurie
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie
- 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 Aliskiren mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkopen, Schlaganfälle, Hyperkaliämien und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel, die dieses System beeinflussen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination von Aliskiren mit einem Inhibitor des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht empfohlen.

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Herzinsuffizienz

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

##### Angioödeme

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, 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-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

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).

Sprimeo HCT sollte unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

##### Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit Salz- und/oder Volumenmangel unter hochdosierter Diuretikatherapie kann nach Beginn der Behandlung mit Sprimeo HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Sprimeo HCT sollte nur nach Ausgleich eines vorbestehenden Salz- und/oder Volumenmangels angewendet werden.

### Störungen des Elektrolythaushaltes

Die Behandlung mit Sprimeo 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 Sprimeo 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. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 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 Sprimeo HCT entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

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

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

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

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

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ( $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Wie andere Arzneistoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, sollte auch Aliskiren bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert. 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

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung sollten Thiazide nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da geringe Verschiebungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts ein hepatisches Koma auslösen können. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Für die Anwendung von Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Sprimeo HCT bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor.

### Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von 300 mg Aliskiren und 200 mg Ketoconazol bzw. 240 mg Verapamil führte zu einer Zunahme der Aliskiren-AUC um 76% bzw. 97%. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit moderaten P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Verapamil angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

### Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

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

### Nierenarterienstenose und renovaskuläre Hypertonie

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

### Systemischer Lupus erythematoses

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

### 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. Die Anwendung von Sprimeo HCT in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

### Photosensibilität

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

### Akutes Engwinkelglaukom

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

### Allgemeines

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Sprimeo HCT abgesetzt werden.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten auftreten, sind jedoch bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

### Sonstige Bestandteile

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

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Information zu Wechselwirkungen mit Sprimeo HCT

*Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen:* Die kaliumausschwemmende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch die kaliumsparende Wirkung von Aliskiren abgeschwächt. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass dieser Effekt von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate), verstärkt wird. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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

*Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure und nicht selektive NSAIDs:* Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. NSAIDs können auch die diuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

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

### *Andere Antihypertensiva*

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

### Zusätzliche Informationen zu Wechselwirkungen mit Aliskiren

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassen Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Fenofibrat, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-Mononitrat, Digoxin, Metformin, Amlodipin, Atorvastatin, Cimetidin und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen festgestellt. Daher ist weder für Aliskiren noch für die oben genannten gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

*Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein:* 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. 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.

*Potente P-gp-Inhibitoren:* Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die  $C_{\max}$  von Aliskiren 75 mg um das ca. 2,5-Fache und die AUC 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).

*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 Absorption 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.

*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 %.

*Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (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 Wechselwirkung mit Grapefruitsaft).

*Grapefruitsaft:* Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der  $C_{\max}$  von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von 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. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Spriemo HCT wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

*Furosemid:* Bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und Furosemid wurden AUC und  $C_{\max}$  von Furosemid um 28 % bzw. 49 % reduziert. Daher wird empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid die Wirkung zu überwachen, um in klinischen Fällen von Volumenüberlastung eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.

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

*Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln:* Es wurde gezeigt, dass sehr fettreiche Nahrung die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringert.

#### 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 hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.

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

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

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

*Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika):* Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4). Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer 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. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

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 Sprimeo 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 Sprimeo HCT schnellstmöglich abgesetzt werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. 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 Sprimeo HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Sprimeo HCT während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Sprimeo HCT die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte jedoch beachtet werden, dass bei einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Aliskiren/Hydrochlorothiazid-Kombination

Die Unbedenklichkeit von Sprimeo HCT wurde in 9 klinischen Studien mit mehr als 3.900 Patienten untersucht. In diesen Studien wurden über 700 Patienten länger als 6 Monate und 190 Patienten länger als 1 Jahr behandelt. Das Auftreten von Nebenwirkungen zeigte keine Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Die Behandlung mit Sprimeo HCT führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg/25 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung beobachtet mit Sprimeo HCT tritt Diarrhö auf. Unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Sprimeo HCT (Aliskiren und Hydrochlorothiazid) berichtet wurden und in den entsprechenden Abschnitten der einzelnen Bestandteile angeführt sind, können auch unter Sprimeo HCT auftreten.

Für 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.

<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>
--

Häufig:	Diarrhö
---------	---------

*Diarrhö:* Diarrhö ist eine dosisabhängige Nebenwirkung von Aliskiren. In kontrollierten klinischen Studien lag die Diarrhöinzidenz unter Sprimeo 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

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

Aliskiren

Die Behandlung mit Aliskiren führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung tritt Diarrhö auf.

Die bekannten unerwünschten Ereignisse von Aliskiren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt, wobei dieselben Beschreibungen wie vorher für die fixe Kombination verwendet werden.

<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Schwindel
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Hypotonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Diarrhö
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich:	Hautausschlag, schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut
Selten:	Angioödeme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig:	Arthralgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich:	Periphere Ödeme
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig:	Hyperkaliämie
Selten:	Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits
Selten:	Anstieg des Blutkreatinins

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet.

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.

*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. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Periphere Ödeme, Anstieg des Blutkreatinins und schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut wurden ebenfalls berichtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde über viele Jahre häufig verschrieben, oft in höheren Dosen, als in Sprimeo HCT enthalten. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die mit Thiazid-Diuretika allein, einschließlich Hydrochlorothiazid, behandelt wurden:

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten:	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
Sehr selten:	Agranulozytose, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Leukopenie
Nicht bekannt:	Aplastische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Sehr selten:	Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Hypokaliämie
Häufig:	Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Selten:	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status
Sehr selten:	Hypochlorämische Alkalose
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Selten:	Depression, Schlafstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Selten:	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
<b>Augenerkrankungen</b>	
Selten:	Sehstörungen
Nicht bekannt:	Akutes Engwinkelglaukom
<b>Herzerkrankungen</b>	
Selten:	Kardiale Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Orthostatische Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr selten:	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Verminderter Appetit, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten:	Abdominale Beschwerden, Verstopfung, Diarrhö
Sehr selten:	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Selten:	Intrahepatische Cholestase, Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag
Selten:	Photosensibilitätsreaktion
Sehr selten:	Kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse
Nicht bekannt:	Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt:	Muskelkrämpfe
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nicht bekannt:	Nierenfunktionsstörungen, akute Niereninsuffizienz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Impotenz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Nicht bekannt:	Asthenie, Fieber
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden
Selten:	Glukosurie

## 4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Sprimeo HCT liegen keine Daten vor. 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. 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: Renin-Inhibitor (Aliskiren) Kombinationen mit Diuretika (Hydrochlorothiazid), ATC-Code: C09XA52

Sprimeo 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 Kalziumkanalblocker Amlodipin und dem Betablocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen waren wirksam und wurden gut vertragen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten ( $\geq 65$  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 ( $\geq 65$  Jahre) und sehr alten (30 %  $\geq 75$  Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

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

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

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

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 beinhaltet. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die vorläufigen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,09 zugunsten des Placebos (95% Konfidenzintervall: 0,97, 1,22, zweiseitiges  $p=0,17$ ). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beobachtet: renale Komplikationen (4,7% versus 3,3%), Hyperkaliämie (36,9% versus 27,1%), Hypotonie (18,4% versus 14,6%) und Schlaganfall (2,7% versus 2,0%). Die erhöhte Inzidenz von nicht tödlichen Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

#### Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkungsweise der Thiazide beruht auf einer Hemmung des  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Symports durch eine kompetitive Besetzung der  $\text{Cl}^-$ -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.

#### Aliskiren/Hydrochlorothiazid

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

Bei Bluthochdruckpatienten führte die einmal tägliche Gabe von Spimeo 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.

Spimeo HCT wurde in einer placebokontrollierten Studie mit 2.762 Bluthochdruckpatienten mit einem diastolischen Blutdruck  $\geq 95$  mmHg und  $< 110$  mmHg (mittlerer Blutdruck zu Studienbeginn 153,6/99,2 mmHg) untersucht. In dieser Studie führte Spimeo 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  $\geq 160$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 100$  mmHg), zeigte Sprimeo 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 Sprimeo 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 Sprimeo 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 Sprimeo 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  $\geq 105$  und  $< 120$  mmHg) erwies sich das Behandlungsregime mit Aliskiren und optionaler Ergänzung durch Hydrochlorothiazid 25 mg als sicher und wirksam zur Reduzierung des Blutdrucks.

## 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 %. 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.

#### 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.

### Metabolismus 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.

### 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.

### Metabolismus 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 Sprimeo 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 Sprimeo HCT entsprechen der Bioverfügbarkeit von Aliskiren und Hydrochlorothiazid als Monotherapie. Für Sprimeo HCT wurden ähnliche Wirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Nahrung beobachtet wie bei den jeweiligen Monotherapien.

### Patientencharakteristika

Sprimeo 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 Sprimeo HCT erforderlich. Es liegen keine Daten für mit Sprimeo HCT behandelte Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor. Jedoch ist Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe 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. Sprimeo HCT wird nicht für die Behandlung von Patienten mit Anurie oder schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) empfohlen und die gleichzeitige Anwendung von Sprimeo HCT mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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<sub>max</sub> 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 Sprimeo 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 zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Präklinische Untersuchungen, die die Verabreichung von Hydrochlorothiazid beim Menschen stützen, umfassten *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen 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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

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

#### Filmüberzug

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

24 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PA/Alu/PVC-Alu-Blisterpackungen:

Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50 oder 56 Tabletten.

Mehrfachpackungen mit 90, 98 oder 280 Tabletten.

PVC/Polychlortrifluorethylen (PCTFE)-Alu-Blisterpackungen:

Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 oder 98 Tabletten.

Einzelpackungen (perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen) mit 56x1 Tabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten.

Mehrfachpackungen (perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen) mit 98x1 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 entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/041-060

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

23.06.2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 50 mg Lactose-Monohydrat und 49 mg Weizenstärke.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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.

Sprimeo HCT ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Sprimeo 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, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Sprimeo HCT beträgt 1 Filmtablette pro Tag. Sprimeo HCT sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Sprimeo HCT sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

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.

Sprimeo HCT 300 mg /25 mg ist für Patienten geeignet, deren Blutdruck mit Aliskiren 300 mg oder Hydrochlorothiazid 25 mg alleine oder mit Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg bzw. Sprimeo 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 Sprimeo 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 Sprimeo HCT in der gleichen Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Sprimeo 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. Die gleichzeitige Anwendung von Sprimeo HCT mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) oder Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Sprimeo HCT ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### 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

Sprimeo HCT wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) 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  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ )
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie
- 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 Aliskiren mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkopen, Schlaganfälle, Hyperkaliämien und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel, die dieses System beeinflussen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination von Aliskiren mit einem Inhibitor des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht empfohlen.

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Herzinsuffizienz

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

##### Angioödeme

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, 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-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

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).

Sprimeo HCT sollte unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

##### Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit Salz- und/oder Volumenmangel unter hochdosierter Diuretikatherapie kann nach Beginn der Behandlung mit Sprimeo HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Sprimeo HCT sollte nur nach Ausgleich eines vorbestehenden Salz- und/oder Volumenmangels angewendet werden.

### Störungen des Elektrolythaushaltes

Die Behandlung mit Sprimeo 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 Sprimeo 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. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 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 Sprimeo HCT entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

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

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

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

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

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ( $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Wie andere Arzneistoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, sollte auch Aliskiren bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert. 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

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung sollten Thiazide nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da geringe Verschiebungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts ein hepatisches Koma auslösen können. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Für die Anwendung von Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Sprimeo HCT bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor.

#### Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von 300 mg Aliskiren und 200 mg Ketoconazol bzw. 240 mg Verapamil führte zu einer Zunahme der Aliskiren-AUC um 76% bzw. 97%. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit moderaten P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Verapamil angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

#### Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

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

#### Nierenarterienstenose und renovaskuläre Hypertonie

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

#### Systemischer Lupus erythematoses

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

### 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. Die Anwendung von Sprimeo HCT in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

### Photosensibilität

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

### Akutes Engwinkelglaukom

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

### Allgemeines

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Sprimeo HCT abgesetzt werden.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten auftreten, sind jedoch bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

### Sonstige Bestandteile

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

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Information zu Wechselwirkungen mit Sprimeo HCT

*Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen:* Die kaliumausschwemmende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch die kaliumsparende Wirkung von Aliskiren abgeschwächt. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass dieser Effekt von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate), verstärkt wird. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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

*Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure und nicht selektive NSAIDs:* Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. NSAIDs können auch die diuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

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

### *Andere Antihypertensiva*

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

### Zusätzliche Informationen zu Wechselwirkungen mit Aliskiren

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassen Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Fenofibrat, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-Mononitrat, Digoxin, Metformin, Amlodipin, Atorvastatin, Cimetidin und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen festgestellt. Daher ist weder für Aliskiren noch für die oben genannten gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

*Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein:* 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. 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.

*Potente P-gp-Inhibitoren:* Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die  $C_{max}$  von Aliskiren 75 mg um das ca. 2,5-Fache und die AUC 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).

*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 Absorption 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.

*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 %.

*Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (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 Wechselwirkung mit Grapefruitsaft).

*Grapefruitsaft:* Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der  $C_{max}$  von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von 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. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Spriemo HCT wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

*Furosemid:* Bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und Furosemid wurden AUC und  $C_{\max}$  von Furosemid um 28 % bzw. 49 % reduziert. Daher wird empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid die Wirkung zu überwachen, um in klinischen Fällen von Volumenüberlastung eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.

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

*Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln:* Es wurde gezeigt, dass sehr fettreiche Nahrung die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringert.

#### 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 hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.

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

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

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

*Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika):* Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4). Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer 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. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

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 Sprimeo 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 Sprimeo HCT schnellstmöglich abgesetzt werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. 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 Sprimeo HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Sprimeo HCT während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Sprimeo HCT die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte jedoch beachtet werden, dass bei einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Aliskiren/Hydrochlorothiazid-Kombination

Die Unbedenklichkeit von Sprimeo HCT wurde in 9 klinischen Studien mit mehr als 3.900 Patienten untersucht. In diesen Studien wurden über 700 Patienten länger als 6 Monate und 190 Patienten länger als 1 Jahr behandelt. Das Auftreten von Nebenwirkungen zeigte keine Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Die Behandlung mit Sprimeo HCT führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg/25 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung beobachtet mit Sprimeo HCT tritt Diarrhö auf. Unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Sprimeo HCT (Aliskiren und Hydrochlorothiazid) berichtet wurden und in den entsprechenden Abschnitten der einzelnen Bestandteile angeführt sind, können auch unter Sprimeo HCT auftreten.

Für 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.

<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>
--

Häufig:	Diarrhö
---------	---------

*Diarrhö:* Diarrhö ist eine dosisabhängige Nebenwirkung von Aliskiren. In kontrollierten klinischen Studien lag die Diarrhöinzidenz unter Sprimeo 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

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

Aliskiren

Die Behandlung mit Aliskiren führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung tritt Diarrhö auf.

Die bekannten unerwünschten Ereignisse von Aliskiren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt, wobei dieselben Beschreibungen wie vorher für die fixe Kombination verwendet werden.

<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Schwindel
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Hypotonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Diarrhö
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich:	Hautausschlag, schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut
Selten:	Angioödeme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig:	Arthralgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich:	Periphere Ödeme
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig:	Hyperkaliämie
Selten:	Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits
Selten:	Anstieg des Blutkreatinins

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet.

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.

*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. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Periphere Ödeme, Anstieg des Blutkreatinins und schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut wurden ebenfalls berichtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde über viele Jahre häufig verschrieben, oft in höheren Dosen, als in Sprimeo HCT enthalten. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die mit Thiazid-Diuretika allein, einschließlich Hydrochlorothiazid, behandelt wurden:

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten:	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
Sehr selten:	Agranulozytose, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Leukopenie
Nicht bekannt:	Aplastische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Sehr selten:	Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Hypokaliämie
Häufig:	Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Selten:	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status
Sehr selten:	Hypochlorämische Alkalose
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Selten:	Depression, Schlafstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Selten:	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
<b>Augenerkrankungen</b>	
Selten:	Sehstörungen
Nicht bekannt:	Akutes Engwinkelglaukom
<b>Herzkrankungen</b>	
Selten:	Kardiale Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Orthostatische Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr selten:	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Verminderter Appetit, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten:	Abdominale Beschwerden, Verstopfung, Diarrhö
Sehr selten:	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Selten:	Intrahepatische Cholestase, Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag
Selten:	Photosensibilitätsreaktion
Sehr selten:	Kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse
Nicht bekannt:	Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt:	Muskelkrämpfe
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nicht bekannt:	Nierenfunktionsstörungen, akute Niereninsuffizienz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Impotenz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Nicht bekannt:	Asthenie, Fieber
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden
Selten:	Glukosurie

## 4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Sprimeo HCT liegen keine Daten vor. 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. 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: Renin-Inhibitor (Aliskiren) Kombinationen mit Diuretika (Hydrochlorothiazid), ATC-Code: C09XA52

Sprimeo 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 Kalziumkanalblocker Amlodipin und dem Betablocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen waren wirksam und wurden gut vertragen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten ( $\geq 65$  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 ( $\geq 65$  Jahre) und sehr alten (30 %  $\geq 75$  Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

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

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

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

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 beinhaltet. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die vorläufigen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,09 zugunsten des Placebos (95% Konfidenzintervall: 0,97, 1,22, zweiseitiges  $p=0,17$ ). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beobachtet: renale Komplikationen (4,7% versus 3,3%), Hyperkaliämie (36,9% versus 27,1%), Hypotonie (18,4% versus 14,6%) und Schlaganfall (2,7% versus 2,0%). Die erhöhte Inzidenz von nicht tödlichen Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

#### Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkungsweise der Thiazide beruht auf einer Hemmung des  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Symports durch eine kompetitive Besetzung der  $\text{Cl}^-$ -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 Plasminreninaktivität und Aldosteronsekretion sowie einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Kaliumkonzentration im Serum.

#### Aliskiren/Hydrochlorothiazid

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

Bei Bluthochdruckpatienten führte die einmal tägliche Gabe von Spimeo 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.

Spimeo HCT wurde in einer placebokontrollierten Studie mit 2.762 Bluthochdruckpatienten mit einem diastolischen Blutdruck  $\geq 95$  mmHg und  $< 110$  mmHg (mittlerer Blutdruck zu Studienbeginn 153,6/99,2 mmHg) untersucht. In dieser Studie führte Spimeo 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  $\geq 160$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 100$  mmHg), zeigte Sprimeo 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 Sprimeo 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 Sprimeo 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 Sprimeo 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  $\geq 105$  und  $< 120$  mmHg) erwies sich das Behandlungsregime mit Aliskiren und optionaler Ergänzung durch Hydrochlorothiazid 25 mg als sicher und wirksam zur Reduzierung des Blutdrucks.

## 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 %. 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.

#### 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.

### Metabolismus 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.

### 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.

### Metabolismus 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 Sprimeo 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 Sprimeo HCT entsprechen der Bioverfügbarkeit von Aliskiren und Hydrochlorothiazid als Monotherapie. Für Sprimeo HCT wurden ähnliche Wirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Nahrung beobachtet wie bei den jeweiligen Monotherapien.

### Patientencharakteristika

Sprimeo 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 Sprimeo HCT erforderlich. Es liegen keine Daten für mit Sprimeo HCT behandelte Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor. Jedoch ist Sprimeo HCT bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionstörungen 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. Sprimeo HCT wird nicht für die Behandlung von Patienten mit Anurie oder schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) empfohlen und die gleichzeitige Anwendung von Sprimeo HCT mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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<sub>max</sub> 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 Sprimeo 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 zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Präklinische Untersuchungen, die die Verabreichung von Hydrochlorothiazid beim Menschen stützen, umfassten *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen 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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

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

#### Filmüberzug

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

24 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PA/Alu/PVC-Alu-Blisterpackungen:

Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50 oder 56 Tabletten.

Mehrfachpackungen mit 90, 98 oder 280 Tabletten.

PVC/Polychlortrifluorethylen (PCTFE)-Alu-Blisterpackungen:

Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 oder 98 Tabletten.

Einzelpackungen (perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen) mit 56x1 Tabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten.

Mehrfachpackungen (perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen) mit 98x1 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 entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/061-080

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

23.06.2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2 der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
  - innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
  - nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **VERPFLICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens, die folgenden Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die endgültigen Ergebnisse und Studienberichte für die aktive Behandlungsphase der ALTITUDE-Studie einreichen, sobald sie verfügbar sind.	31. Juli 2012
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss einen aktualisierten Risikomanagement-Plan (RMP), der alle Sicherheitsbedenken, Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Interventionen, die darauf ausgelegt sind, Risiken zu identifizieren, zu charakterisieren, vorzubeugen oder zu minimieren, einreichen.	Innerhalb eines Monat nach der Kommissionsentscheidung

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**

**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFFE**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/010	7 Filmtabletten
EU/1/11/683/011	14 Filmtabletten
EU/1/11/683/012	28 Filmtabletten
EU/1/11/683/013	30 Filmtabletten
EU/1/11/683/014	50 Filmtabletten
EU/1/11/683/015	56 Filmtabletten
EU/1/11/683/016	56 Filmtabletten (56x1; perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/11/683/017	90 Filmtabletten
EU/1/11/683/018	98 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFFE**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
56 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/001	7 Filmtabletten
EU/1/11/683/002	14 Filmtabletten
EU/1/11/683/003	28 Filmtabletten
EU/1/11/683/004	30 Filmtabletten
EU/1/11/683/005	50 Filmtabletten
EU/1/11/683/006	56 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN (PVC/PCTFE ODER PA/ALU/PVC)**

**BLISTERPACKUNG (KALENDERPACKUNG) (PVC/PCTFE ODER PA/ALU/PVC)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX) MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### **2. WIRKSTOFFE**

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

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
49 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/020	280 Filmtabletten (20x14)
EU/1/11/683/019	98 Filmtabletten (2x49; perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
30 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.  
49 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/009	280 Filmtabletten (20x14)
EU/1/11/683/007	90 Filmtabletten (3x30)
EU/1/11/683/008	98 Filmtabletten (2x49)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLISSLICH BLUE BOX) MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

98 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.  
280 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/019  
EU/1/11/683/020

98 Filmtabletten (2x49, perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)  
280 Filmtabletten (20x14)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLISSLICH BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

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

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

98 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.  
280 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
90 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/008	98 Filmtabletten (2x49)
EU/1/11/683/009	280 Filmtabletten (20x14)
EU/1/11/683/007	90 Filmtabletten (3x30)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/030	7 Filmtabletten
EU/1/11/683/031	14 Filmtabletten
EU/1/11/683/032	28 Filmtabletten
EU/1/11/683/033	30 Filmtabletten
EU/1/11/683/034	50 Filmtabletten
EU/1/11/683/035	56 Filmtabletten
EU/1/11/683/036	56 Filmtabletten (56x1; perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/11/683/037	90 Filmtabletten
EU/1/11/683/038	98 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
56 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/021	7 Filmtabletten
EU/1/11/683/022	14 Filmtabletten
EU/1/11/683/023	28 Filmtabletten
EU/1/11/683/024	30 Filmtabletten
EU/1/11/683/025	50 Filmtabletten
EU/1/11/683/026	56 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN (PVC/PCTFE ODER PA/ALU/PVC)**

**BLISTERPACKUNG (KALENDERPACKUNG) (PVC/PCTFE ODER PA/ALU/PVC)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Primeo HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX) MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
49 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/040

280 Filmtabletten (20x14)

EU/1/11/683/039

98 Filmtabletten (2x49, perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
30 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.  
49 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/029	280 Filmtabletten (20x14)
EU/1/11/683/027	90 Filmtabletten (3x30)
EU/1/11/683/028	98 Filmtabletten (2x49)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

98 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.  
280 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/039	98 Filmtabletten (2x49, perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/11/683/040	280 Filmtabletten (20x14)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

98 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.  
280 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
90 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/028	98 Filmtabletten (2x49)
EU/1/11/683/029	280 Filmtabletten (20x14)
EU/1/11/683/027	90 Filmtabletten (3x30)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFFE**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/050	7 Filmtabletten
EU/1/11/683/051	14 Filmtabletten
EU/1/11/683/052	28 Filmtabletten
EU/1/11/683/053	30 Filmtabletten
EU/1/11/683/054	50 Filmtabletten
EU/1/11/683/055	56 Filmtabletten
EU/1/11/683/056	56 Filmtabletten (56x1; perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/11/683/057	90 Filmtabletten
EU/1/11/683/058	98 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFFE**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
56 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/041	7 Filmtabletten
EU/1/11/683/042	14 Filmtabletten
EU/1/11/683/043	28 Filmtabletten
EU/1/11/683/044	30 Filmtabletten
EU/1/11/683/045	50 Filmtabletten
EU/1/11/683/046	56 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN (PVC/PCTFE ODER PA/ALU/PVC)**

**BLISTERPACKUNG (KALENDERPACKUNG) (PVC/PCTFE ODER PA/ALU/PVC)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX) MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFFE

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
49 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/060

280 Filmtabletten (20x14)

EU/1/11/683/059

98 Filmtabletten (2x49, perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
30 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.  
49 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/049	280 Filmtabletten (20x14)
EU/1/11/683/047	90 Filmtabletten (3x30)
EU/1/11/683/048	98 Filmtabletten (2x49)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

98 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.  
280 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/059

98 Filmtabletten (2x49; perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)

EU/1/11/683/060

280 Filmtabletten (20x14)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLISSLICH BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

98 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.  
280 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
90 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/048	98 Filmtabletten (2x49)
EU/1/11/683/049	280 Filmtabletten (20x14)
EU/1/11/683/047	90 Filmtabletten (3x30)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/070	7 Filmtabletten
EU/1/11/683/071	14 Filmtabletten
EU/1/11/683/072	28 Filmtabletten
EU/1/11/683/073	30 Filmtabletten
EU/1/11/683/074	50 Filmtabletten
EU/1/11/683/075	56 Filmtabletten
EU/1/11/683/076	56 Filmtabletten (56x1; perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/11/683/077	90 Filmtabletten
EU/1/11/683/078	98 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Primeo HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
56 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/061	7 Filmtabletten
EU/1/11/683/062	14 Filmtabletten
EU/1/11/683/063	28 Filmtabletten
EU/1/11/683/064	30 Filmtabletten
EU/1/11/683/065	50 Filmtabletten
EU/1/11/683/066	56 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN (PVC/PCTFE ODER PA/ALU/PVC)**

**BLISTERPACKUNG (KALENDERPACKUNG) (PVC/PCTFE ODER PA/ALU/PVC)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Primeo HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX) MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
49 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/080

280 Filmtabletten (20x14)

EU/1/11/683/079

98 Filmtabletten (2x49; perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
30 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.  
49 Filmtabletten  
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/069	280 Filmtabletten (20x14)
EU/1/11/683/067	90 Filmtabletten (3x30)
EU/1/11/683/068	98 Filmtabletten (2x49)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) MIT PVC/PCTFE-BLISTERPACKUNGEN**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

98 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.  
280 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/079

98 Filmtabletten (2x49, perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen)

EU/1/11/683/080

280 Filmtabletten (20x14)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC-BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Weizenstärke.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

98 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.  
280 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.  
90 Filmtabletten  
Mehrfachpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/683/068	98 Filmtabletten (2x49)
EU/1/11/683/069	280 Filmtabletten (20x14)
EU/1/11/683/067	90 Filmtabletten (3x30)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Spriemo HCT 300 mg/25 mg

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

**Primeo HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Primeo HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten**  
**Primeo HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Primeo HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten**  
Aliskiren/Hydrochlorothiazid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Primeo HCT und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Primeo HCT beachten?
3. Wie ist Primeo HCT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Primeo HCT aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST PRIMEO HCT UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Primeo HCT Tabletten enthalten die zwei Wirkstoffe Aliskiren und Hydrochlorothiazid. Beide Substanzen helfen dabei, einen hohen Blutdruck (Hypertonie) zu kontrollieren.

Aliskiren gehört zu einer neuen Klasse von Arzneimitteln, den sogenannten Renin-Inhibitoren. Diese verringern die vom Körper produzierte Menge von Angiotensin II. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, wodurch der Blutdruck steigt. Eine Verringerung der Menge an Angiotensin II bewirkt, dass sich die Blutgefäße entspannen. Dies führt zu einer Senkung des Blutdrucks.

Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Ein hoher Blutdruck steigert die Arbeitsbelastung von Herz und Arterien. Wenn dieser Zustand lange anhält, können dadurch die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren geschädigt werden, was zu Schlaganfall, Herzversagen, Herzinfarkt oder Nierenversagen führen kann. Wenn der Blutdruck auf einen normalen Wert gesenkt wird, reduziert sich das Risiko für die Entwicklung solcher Erkrankungen.

Primeo HCT wird zur Behandlung des hohen Blutdrucks angewendet.

## 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON SPRIMEO HCT BEACHTEN?

### **Spimeo HCT darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Aliskiren oder Hydrochlorothiazid, gegen Arzneimittel mit Sulfonamidabkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen) oder einen der sonstigen Bestandteile von Spimeo HCT sind. Wenn Sie vermuten, dass Sie eine Allergie haben könnten, nehmen Sie Spimeo HCT nicht ein und fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn bei Ihnen die folgenden Formen eines Angioödems (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) aufgetreten sind:
  - Angioödeme bei der Einnahme von Aliskiren.
  - Angeborene Angioödeme.
  - Angioödeme unbekannter Ursache.
- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind (Spimeo HCT wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie zwischen dem dritten und neunten Monat schwanger sind.
- wenn Sie schwerwiegende Leber- oder Nierenprobleme haben.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn trotz Behandlung der Kalium- oder Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn trotz Behandlung der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist.
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).
- wenn Sie Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis verwendet wird), Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird) oder Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen) einnehmen.
- wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist und Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
  - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.oder
  - einen „Angiotensin-2-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.

**Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Spimeo HCT nicht einnehmen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt.**

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Spimeo HCT ist erforderlich,**

- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt sorgfältig abwägen, ob Spimeo HCT für Sie geeignet ist, und Sie möglicherweise sorgfältig überwachen.
- wenn Sie eine Nierentransplantation hatten.
- wenn Sie an Leberproblemen leiden.
- wenn Sie unter Herzproblemen leiden.
- wenn Sie ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) bekommen. Wenn dies geschieht, beenden Sie die Einnahme von Spimeo HCT und kontaktieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
- wenn Ihr Cholesterinwert bzw. Ihre Blutfette erhöht sind.
- wenn Sie unter einer Erkrankung mit dem Namen „systemischer Lupus erythematodes“ leiden (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt).
- wenn Sie unter einer Allergie oder unter Asthma leiden.

- wenn Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
  - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
- oder
  - einen „Angiotensin-2-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- wenn Sie eine salzarme Diät einhalten.
- wenn Sie Beschwerden haben wie: ungewöhnlich starker Durst, Mundtrockenheit, allgemeines Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Übelkeit, Erbrechen oder einen ungewöhnlich schnellen Herzschlag. Dies kann auf eine zu starke Wirkung von Hydrochlorothiazid (in Sprimeo HCT enthalten) hinweisen.
- wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
- wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis Wochen nach Einnahme von Sprimeo HCT auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.

**Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft.**

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Sprimeo HCT wird in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da die Einnahme von Sprimeo HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Die Anwendung von Sprimeo HCT bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wird nicht empfohlen.

#### **Bei Einnahme von Sprimeo HCT mit anderen Arzneimitteln**

**Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.**

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Lithium (ein Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird)
- Arzneimittel oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin
- Arzneimittel die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Carbenoxolon, Amphotericin oder Penicillin G
- Arzneimittel, die „*Torsades de pointes*“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika
- Arzneimittel, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika (Carbamazepin)
- Arzneimittel, die zur Schmerzlinderung eingesetzt werden, wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer)
- Arzneimittel gegen hohen Blutdruck einschließlich Methyldopa
- blutdrucksteigernde Arzneimittel wie Noradrenalin oder Adrenalin
- Digoxin oder andere Digitalisglykoside (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen)
- Vitamin D und Calciumsalze
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline)
- Arzneimittel, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können, wie Beta-Blocker und Diazoxid

- Arzneimittel zur Behandlung der Gicht wie Allopurinol
- anticholinerge Wirkstoffe (Arzneimittel, die zur Behandlung einer Vielzahl von Störungen wie Magen-Darm-Krämpfen, Harnblasenkrämpfen, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfen, Parkinson-Krankheit sowie als Narkose-Hilfsmittel, eingesetzt werden)
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird)
- Colestyramin, Colestipol oder andere Ionenaustauscherharze (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden)
- zytotoxische Arzneimittel (zur Krebsbehandlung) wie Methotrexat oder Cyclophosphamid
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen)
- Alkohol, Schlafmittel und Anästhetika (Narkosemittel, welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen)
- jodhaltige Röntgenkontrastmittel (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden)
- Arzneimittel zur Behandlung der Arthritis

**Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis ändern und/oder andere Vorsichtsmaßnahmen einhalten, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:**

- Furosemid, ein Arzneimittel, das zu den als Diuretika oder „harntreibende Arzneimittel“ bekannten Medikamenten gehört und verwendet wird, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen
- einige Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie Ketoconazol
- Verapamil, ein Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder der Angina pectoris

**Bei Einnahme von Sprimeo HCT zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie sollten Sprimeo HCT einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten Sprimeo HCT nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

**Schwangerschaft**

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Sprimeo HCT vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Sprimeo HCT in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Sprimeo HCT darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Sprimeo HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

**Stillzeit**

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Sprimeo HCT wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

**Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Wie bei vielen anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks kann dieses Arzneimittel bei Ihnen Schwindel auslösen. Fahren Sie nicht und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Ihnen schwindlig wird.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Sprimeo HCT**

Sprimeo HCT enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie Sprimeo HCT erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

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

### **3. WIE IST SPRIMEO HCT EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Sprimeo HCT immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die übliche Dosis von Sprimeo HCT ist eine Tablette einmal täglich. Schlucken Sie die ganze Tablette mit etwas Wasser. Sie sollten Sprimeo HCT mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten Sprimeo HCT nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen. Während Ihrer Behandlung kann Ihr Arzt Ihre Dosis in Abhängigkeit von Ihrer Blutdrucksenkung anpassen.

Möglicherweise wurde Ihnen Sprimeo HCT verschrieben, weil Ihr hoher Blutdruck durch die vorherige Behandlung nicht ausreichend gesenkt werden konnte. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen erklären, wie Sie von dieser Behandlung auf Sprimeo HCT wechseln sollen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Sprimeo HCT eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie aus Versehen zu viele Sprimeo HCT-Tabletten eingenommen haben, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Sie benötigen vielleicht ärztliche Hilfe.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Sprimeo HCT vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern, und nehmen Sie danach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit. Wenn es jedoch schon fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie **nicht** die doppelte Dosis (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittel nicht, auch wenn Sie sich wohl fühlen (ausser Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie die Einnahme beenden sollen).

Personen mit hohem Blutdruck bemerken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen, um die besten Ergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Halten Sie Ihre Arzttermine ein, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

**Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.**

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Sprimeo HCT Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Möglicherweise müssen Sie die Einnahme von Sprimeo HCT beenden.

Nebenwirkungen, die bei mit Sprimeo HCT behandelten Patienten in klinischen Studien beobachtet wurden, waren:

Häufig (weniger als 1 von 10 Patienten):

- Durchfall

Wie bei jeder Kombination zweier Wirkstoffe können mögliche Nebenwirkungen, die bei Behandlung mit einer der Einzelsubstanzen auftreten können, nicht ausgeschlossen werden.

Aliskiren:

Häufig (weniger als 1 von 10 Patienten):

- Durchfall
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- hoher Kaliumwert im Blut
- Schwindel

Gelegentlich (weniger als 1 von 100 Patienten):

- Hautausschlag (dies kann auch ein Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Angioödemem sein – siehe nachfolgend unter „selten“)
- Nierenprobleme einschließlich akutes Nierenversagen (stark verringerte Urinmenge)
- Schwellung der Hände, Knöchel oder Füße (peripheres Ödem)
- schwere Hautreaktionen (toxisch epidermale Nekrolyse und/oder Reaktionen der Mundschleimhaut – Hautrötung, Bläschenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber)
- niedriger Blutdruck

Selten (weniger als 1 von 1.000 Patienten):

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) und Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel)
- erhöhter Kreatininwert im Blut

Hydrochlorothiazid:

Sehr häufig (mehr als 1 von 10 Patienten):

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

Häufig (weniger als 1 von 10 Patienten):

- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

Selten (weniger als 1 von 1.000 Patienten):

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- hohe Konzentration von Kalzium im Blut
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechsellustandes
- traurige Stimmung (Depression)
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Sehstörungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Durchfall
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin (hämolytische Anämie) einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- Zucker im Harn

Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 Patienten):

- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel (Überempfindlichkeitsreaktion)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und -krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematodes)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt (Häufigkeit kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden)

- Schwäche
- Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens), Schwäche (Asthenie)
- Fieber

## 5. WIE IST PRIMEO HCT AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Sprimeo HCT nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Sprimeo HCT enthält

- Jede Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Weizenstärke, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Hypromellose, Macrogol, Titandioxid (E 171).
- Jede Sprimeo HCT 150 mg/25 mg Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Weizenstärke, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Hypromellose, Macrogol, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172, rot), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172, gelb).
- Jede Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Weizenstärke, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Hypromellose, Macrogol, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172, rot), Eisen(II, III)-oxid (E 172, schwarz).
- Jede Sprimeo HCT 300 mg/25 mg Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Weizenstärke, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Hypromellose, Macrogol, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172, rot), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172, gelb).

### Wie Sprimeo HCT aussieht und Inhalt der Packung

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg Filmtabletten sind weiße, ovale Filmtabletten mit dem Aufdruck „LCI“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg Filmtabletten sind blassgelbe, ovale Filmtabletten mit dem Aufdruck „CLL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg Filmtabletten sind violett-weiße, ovale Filmtabletten mit dem Aufdruck „CVI“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg Filmtabletten sind hellgelbe, ovale Filmtabletten mit dem Aufdruck „CVV“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Sprimeo HCT ist in Packungen mit 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 oder 98 Tabletten erhältlich.

Die Packungen mit 90 (3x30), 98 (2x49) oder 280 (20x14) Tabletten sind Mehrfachpackungen.

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in Ihrem Land erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller**

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma GmbH  
Tél/Tel: +49 911 273 0

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**España**

Novartis Farmacéutica S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen