

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiained: Iga tablett sisaldab 25 mg laktoosmonohüdraati ja 24,5 mg nisutärklist.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valge, kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele poolele on pressitud „LCP” ja teisele „NVR”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

Primeo HCT on näidustatud patsientidele, kellel aliskireen või hüdroklorotiasiid üksinda kasutatuna ei taga piisavat vererõhu langust.

Primeo HCT on näidustatud asendusravina patsientidele, kellel samaaegselt manustatud aliskireen ja hüdroklorotiasiid tagavad piisava vererõhu languse samades nagu kombinatsioonpreparaadis sisalduvates annustes.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Primeo HCT soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. Primeo HCT'd võetakse koos kerge einega üks kord päevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Primeo HCT'd ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Antihüpertensiivne toime avaldub suurel määral ühe nädala jooksul ning maksimaalset toimet täheldatakse üldjuhul 4 nädala jooksul.

Annustamine patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat kontrolli aliskireeni või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga

Enne fikseeritud kombinatsioonile üleminekut võib olla soovitatav mõlema komponendi annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitud ainult 150 mg aliskireeni või 12,5 mg hüdroklorotiasiidiga.

Kui vererõhk ei ole langenud pärast 2...4 nädalat kestnud ravi, võib annust suurendada kuni Primeo HCT maksimaalse annuseni 300 mg/25 mg ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda vastavalt patsiendi kliinilisele ravivastusele.

### Annustamine asendusravina

Et ravimi manustamine oleks mugav, võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena saavad patsiendid üle viia Sprimeo HCT fikseeritud kombinatsioonitabletile, mis sisaldab neid ravimeid samades annustes.

### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Sprimeo HCT vastunäidustatud anuuriaga patsientidel ja raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sprimeo HCT samaaegne kasutamine koos angiotensiin II retseptori blokaatorite (ARB) või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

### Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2). Sprimeo HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

### Lapsed

Sprimeo HCT'd ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 5.2).

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) või teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Anuuria.
- Raske neerukahjustus (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.
- Raske maksakahjustus.
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, süngoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitori) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamisega soovitatav.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3).

#### Südamepuudulikkus

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (NYHA) klass III-IV). Väheste kliiniliste efektiivsus- ja ohutusandmete tõttu tuleb Sprimeo HCT'd kasutada ettevaatusega südamepuudulikkusega patsientidel.

#### Angioödeem

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo, huulte, kõri ja/või keele turse).

Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), aga eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Angioödeemi tekkimisel tuleb Sprimeo HCT kasutamine kohe lõpetada ning alustada sobivat ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Keele, glotise või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

#### Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga patsiendid

Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga, näiteks suurtes annustes diureetikume saavatel patsientidel võib pärast Sprimeo HCT-ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Sprimeo HCT'd tohib kasutada alles pärast olemasoleva naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahu korrigeerimist.

#### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Ravi Sprimeo HCT'ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Sprimeo HCT kasutamine katkestada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni. Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia, võib samaaegne ravi aliskireeniga vähendada diureetikumist põhjustatud hüpokaleemia teket. Hüpokaleemia risk on suurem patsientidel, kellel esineb maksatsirroos, kiire diurees, kes ei saa suu kaudu piisavalt elektrolüüte ja kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vastupidiselt on turuletulekujärgselt aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Sprimeo HCT'ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Puuduvad tõendid selle kohta, et Sprimeo HCT vähendaks või hoiaks ära diureetikumist põhjustatud hüponatreemia tekke. Kloriidipuudus on üldiselt kerge ning ei vaja tavaliselt ravi.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Sprimeo HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Sprimeo HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Sprimeo HCT'd kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolütide, sealhulgas kaaliumi, kreatiniini ja kusihappe taseme perioodiline jälgimine. Sprimeo HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustuse või anuuriaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Annust ei ole vaja muuta kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (GFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Puudub kogemus Sprimeo HCT manustamisega patsientidele, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine.

Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega, tuleb ka aliskireeni manustamisega olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüповoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

#### Maksakahjustus

Tiasiide tuleb ettevaatusega kasutada maksafunktsiooni häire või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, sest vedeliku ja elektrolütide tasakaalu väikesed muutused võivad esile kutsuda maksakooma. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientide korral ei ole vaja algannust muuta. Sprimeo HCT kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega patsientide korral andmed puuduvad. Hüdroklorotiasidi sisalduse tõttu on Sprimeo HCT vastunäidustatud raske maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Puudub Sprimeo HCT kasutamise kliiniline kogemus maksakahjustusega patsientidel.

#### Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli 200 mg manustamine koos 300 mg aliskireeniga või 240 mg verapamiiliga viis vastavalt aliskireeni AUC 76% või 97% suurenemiseni. Seetõttu tuleb aliskireeni ja P-gp keskmise tugevusega inhibiitorite, nagu ketokonasool või verapamiil samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

### Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofilne kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema patsientide ravimisel, kellel esineb aordi- või mitraalstenoos või obstruktiivne hüpertroofilne kardiomiopaatia.

### Neeruarteri stenoos ja renovaskulaarne hüpertensioon

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Sprimeo HCT kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel suurenenud risk ägeda neerupuudulikkuse ja neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihaape sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuseid. Sprimeo HCT kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga patsientidel (vt lõik 4.3).

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Sprimeo HCT vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral (vt lõik 4.3). Hüdroklorotiasiidi toimel võib suurened a kusihaape sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Sprimeo HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Sprimeo HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüroidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Sprimeo HCT ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

## Üldine

Tugeva ja püsiva kõhulahtisuse korral tuleb ravi Sprimeo HCT'ga lõpetada.

Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad tekkida suurema tõenäosusega allergia ja bronhiaalastmaga patsientidel.

## Abiained

Sprimeo HCT sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohiks seda ravimit kasutada.

Sprimeo HCT sisaldab nisutärklist. Sobib tsöliaakiahaigetele. Nisuallergiaga patsiendid (erinev tsöliaakiast) ei tohi seda ravimit võtta.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teave Sprimeo HCT koostoitmete kohta

*Seerumi kaaliumitaset mõjutavad ravimid:* Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendavat toimet nõrgendab aliskireeni kaaliumisäästev toime. Samas tugevdavad hüdroklorotiasiidi seerumi kaaliumisisaldust vähendavat toimet teised ravimid, mis on seotud kaaliumi kaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, kortikosteroidid, lahtistid, adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaadid). Vastupidiselt võib samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVAdega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) suurendada kaaliumisisaldust seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Ravimid, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused:* Regulaarset seerumi kaaliumisisalduse jälgimist soovitatakse juhul, kui Sprimeo HCT'd manustatakse koos ravimitega, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid).

*Mittesteroidsed põletikvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsüülsalitsüülhape ja mitteselektiivsed MSPVA'd:* Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. MSPVA'd võivad samuti nõrgendada hüdroklorotiasiidi diureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi ning MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab Sprimeo HCT kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

*Teised antihüpertensiivsed ravimid:* Sprimeo HCT hüpertensioonivastane toime võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegsel kasutamisel.

### Täiendav informatsioon aliskireeni koostoimete kohta

Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, fenofibraat, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat, digoksiin, metformiin, amlodipiin, atorvastatiin, tsimetidiin ja hüdroklorotiasiid. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei ole vaja muuta aliskireeni või nende samaaegselt manustatavate ravimite annust.

*P-glükoproteiiniga seotud koostoimed:* Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni soolde imendumises ja sapi erituses. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust umbes 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka kudede võimet erinevate substraatide omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada koe/plasma kontsentratsiooni suhet. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimisest astmest.

*Tugevad P-gp inhibiitorid:* Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toime suureneb 75 mg aliskireeni C<sub>max</sub> umbes 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Kasv võib olla kõrgem suuremate aliskireeni annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toime suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid:* Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toime peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiresse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

*P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid:* Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Koos atorvastatiiniga (80 mg) manustamisel suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni seisundi AUC ja C<sub>max</sub> 50%.

*Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid:* Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraatide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlagaga).

*Greipfruudi mahl:* Greipfruudi mahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C<sub>max</sub> väärtuste languseni. Greipfruudi tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis aliskireeni AUC 61% vähenemiseni ja koos 300 mg aliskireeniga AUC 38% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudi mahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudi mahla koos Sprimeo HCT<sup>®</sup>ga tarvitada.



*Furosemiid:* Kui aliskireeni manustati koos furosemiidiga, vähenesid furosemiidi AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 28% ja 49%. Seetõttu on furosemiidravi alustamisel ja annuse kohandamisel soovitatav jälgida ravimi toimet, et vältida liiga väikese annuse kasutamist vedeliku ülekoormuse kliinilistes situatsioonides.

*Varfariin:* Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole uuritud.

*Koostoimed toiduga:* Suure rasvasisaldusega toit on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist.

#### Täiendav informatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võib järgmistel ravimitel olla koostoimeid tiasiiddiureetikumidega:

*Liitium:* Tiasiidide toimel väheneb liitiumi renaalne kliirens, seetõttu võib hüdroklorotiasiidi manustamisel suureneada liitiumimürgistuse oht. Liitiumi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, soovatakse samaaegse manustamise ajal hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

*Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke:* Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda *torsades de pointes'* tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

*Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid:* Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.

*Pressoorsed amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin):* Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.

*Digoksiin või teised digitaalse glükosiidid:* Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneemia võivad kõrvaltoimena soodustada digitaalsest põhjustatud südame rütmihäirete teket.

*D-vitamiin ja kaltsiumisoolad:* Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltsemia tekkeks (nt hüperparatüreooidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltsemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorkestes.

*Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid):* Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4). Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

*Beeta-blokaatorid ja diasoksiid:* Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suureneada hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suureneada diasoksiini hüperglükeemiline toime.

*Podagra raviks kasutatavad preparaadid:* Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

*Antikolinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid:* Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurenedada seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.

*Amantadiin:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.

*Ioonvahetusvaigud:* Kolestüramiin või kolestipool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinimumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.

*Tsütotoksilised ravimid:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.

*Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada lihasrelaksantide, näiteks kuraare derivaatide toimet.

*Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained:* Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.

*Metüüldopa:* Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.

*Joodi sisaldavad kontrastained:* Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireen teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarengute ja vastsündinu surmaga, kui neid kasutatakse raseduse teisel ja kolmandal trimestril. Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toime mehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplatsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduse algsete tursete, raseduse algse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk ilma kasuliku mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel kasutada kõrge vererõhu raviks välja arvatud erandjuhtumitel, kui muud ravi ei saa kasutada.

Selle kombinatsiooniga ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid läbi viidud, mistõttu ei tohiks Sprimeo HCT'd kasutada raseduse esimesel trimestril või rasedust planeerivatel naistel ning see on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele ravile. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb Sprimeo HCT kasutamine lõpetada niipea kui võimalik.

### Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen eritub rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima tootmist.

Primeo HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Primeo HCT'd kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. On ebatõenäoline, et Primeo HCT avaldab toimet autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meele pida, et antihüpertensiivse ravi ajal võib mõnikord esineda pearinglust või uimasust.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Aliskireeni/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Primeo HCT ohutust on hinnatud üheksas kliinilises uuringus, kus osales üle 3900 patsiendi, kellest enam kui 700 said ravi 6 kuu ja 190 ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei olnud seotud soo, vanuse, kehamassi indeksi, rassi ega etnilise kuuluvusega. Annuste kuni 300 mg/25 mg kasutamisel oli Primeo HCT kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldjuhul olnud kerged ja mööduvad ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem Primeo HCT puhul märgatud kõrvaltoime on kõhulahtisus. Primeo HCT koostisosade (aliskireen ja hüdroklorotiasiid) varem teatatud ja vastavate koostisosade peatükkides loetletud kõrvaltoimed võivad esineda ka Primeo HCT puhul.

Allpool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Seedetrakti häired</b>
---------------------------

Sage:	Kõhulahtisus
-------	--------------

*Kõhulahtisus:* Kõhulahtisus on aliskireeni annusega seotud kõrvaltoime. Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli Primeo HCT'ga ravitud patsientidel kõhulahtisuse esinemissagedus 1,3% võrreldes aliskireeniga 1,4% või 1,9% hüdroklorotiasiidiga ravitud patsientidel.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Suures platseebokontrollitud kliinilises uuringus paljudel patsientidel peaaegu tasakaalustatud aliskireeni (150 mg või 300 mg) ja hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) vastupidised toimed seerumi kaaliumisisaldusele. Teistel patsientidel võib olla ülekaalus üks või teine toime. Riskigrupi patsientidel tuleb regulaarselt sobivate intervallide järel määrata seerumi kaaliumisisaldust, et avastada võimalikud elektrolüütide tasakaaluhäired (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### Lisainformatsioon üksikomponentide kohta

Teised eelnevalt kumbagi komponendi puhul kirjeldatud kõrvaltoimed võivad ilmned ka Primeo HCT kasutamisel, isegi kui neid ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

### Aliskireen

Ravi puhul aliskireeniga annuses kuni 300 mg oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldiselt olnud kerged ja mööduva iseloomuga ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus

Aliskireeni teadaolevad kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis, kasutades sama klassifikatsiooni nagu fikseeritud kombinatsiooni puhul eelnevalt kirjeldatud.

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage:	Peapööritus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Kõhulahtisus
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv:	Ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	Lööve, tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonid
Harv:	Angioödeem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage:	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Aeg-ajalt:	Perifeerne ödeem
<b>Uuringud</b>	
Sage:	Hüperkaleemia
Harv:	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus
Harv:	Kreatiini sisalduse suurenemine veres

Ravi ajal aliskireeniga on esinenud angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone. Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Ülitundlikkusreaktsioonidest on teatatud ka turustamisjärgselt.

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgselt on teatatud artralgia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

*Hemoglobiin ja hematokrit:* Tähdeldati hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheldatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu ACE inhibiitorid ja ARB-id.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4). Samuti on teatatud perifeerse ödeemi juhtudest, kreatiniini sisalduse suurenemisest veres ja tõsistest nahakõrvaltoimetest, sealhulgas toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonidest.

Ravimil on müügiluba lõppenud

### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on palju aastaid laialdaselt välja kirjutatud, sageli suuremates annustes kui need, mida sisaldab Sprimeo HCT. Järgnevad kõrvaltoimed on kirjeldatud patsientidel, keda on ravitud ainult tiasiididureetikumidega, sealhulgas hüdroklorotiasiidiga:

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv:	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga
Väga harv:	Agranulotsütoos, luuüdi depressioon, hemolüütiline aneemia, leukopeenia
Teadmata:	Aplastiline aneemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv:	Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage:	Hüpokaleemia
Sage:	Hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia
Harv:	Hüperkaltseemia, hüperglükeemia, diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine
Väga harv:	Hüpokloreemiline alkaloos
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Harv:	Depressioon, unehäired
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Harv:	Pearinglus, peavalu, paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv:	Nägemishäired
Teadmata:	Äge suletud nurga glaukoom
<b>Südame häired</b>	
Harv:	Südame rütmihäired
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage:	Ortostaatiline hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga harv:	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Söögiisu vähenemine, kerge iiveldus ja oksendamine
Harv:	Ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Väga harv:	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv:	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage:	Urtikaaria ja teised lööbevormid
Harv:	Valgustundlikkusreaktsioon
Väga harv:	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine, nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekrolüüs
Teadmata:	Multiformne erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Teadmata:	Lihasspasm
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata:	Neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Sage:	Impotentsus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Teadmata:	Asteenia, pürektsia
<b>Uuringud</b>	
Väga sage:	Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Harv:	Glükosuuria

## 4.9 Üleannustamine

Spriemo HCT üleannustamise ravi kohta andmed puuduvad. Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigsest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooniga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega. Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Reniini inhibiitori (aliskireen) kombinatsioonid diureetikumidega (hüdroklorotiasiid), ATC-kood: C09XA52

Spriemo HCT sisaldab kahe antihüpertensiivse ravimi kombinatsiooni, et langetada vererõhku arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite ja hüdroklorotiasiid tiasiiddiureetikumide klassi. Teineteist täiendava toimemehhanismiga ravimite kombineerimine tagab aditiivse antihüpertensiivse toime, langetades vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

#### Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen RAAS'i aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS'i inhibeerivad ained (angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorse suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Samast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Plasma reniini aktiivsusele avaldatavate toimete kliiniline tähendus on praegu teadmata.

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Vererõhku langetav toime püsis pikaajalise ravi käigus (12 kuud) ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ega etnilisest kuuluvusest.

Läbi on viidud kombinatsioonravi uuringud, kus aliskireen lisati diureetikumile hüdroklorotiasiidile, kaltsiumikanali blokaatorile amlodipiinile ja beeta-blokaatorile atenoolile. Need kombinatsioonid olid efektiivsed ja hästi talutavad.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsuuringus 901-I essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil ( $\geq 65$  aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal ( $\geq 65$  aastased) ja väga eakal (30%  $\geq 75$  aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kastamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist ega toimet pulsisagedusele. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järk-järgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamiste kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavatel patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Esialgset uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,09 platseebo kasuks (95% Usaldusintervall: 0,97, 1,22, 2-poolne  $p=0,17$ ). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul tõsiste kõrvaltoimete esinemise tõusu, neerukõrvaltoimed (4,7% vs. 3,3%), hüperkaleemia (36,9% vs. 27,1%), hüpotensioon (18,4% vs. 14,6%) ja rabandus (2,7% vs. 2,0%). Mittefataalset rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses torukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.



### Aliskireen/hüdroklorotiasiid

Kliinilistes uuringutes on Sprimeo HCT'd üks kord päevas saanud üle 3900 hüpertensiooniga patsiendi.

Hüpertensiivsetel patsientidel viis Sprimeo HCT üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. Antihüpertensiivne toime avaldub suurel määral ühe nädala jooksul ning maksimaalne toime saabub üldjuhul 4 nädala jooksul. Vererõhku langetav toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ega etnilisest kuuluvusest. Kombinatsiooni ühekordse annuse antihüpertensiivne toime püsis 24 tundi. Pärast aliskireenravi (aliskireen koos hüdroklorotiasiidiga või ilma) lõpetamist taastusid vererõhu algväärtused järk-järgult (3...4 nädala jooksul) ilma tagasilöögiefektita.

Sprimeo HCT'd uuriti platseebokontrollitud uuringus, kus osales 2762 hüpertensiivset patsienti diastoolse vererõhuga  $\geq 95$  mmHg ja  $< 110$  mmHg (keskmine vererõhu algväärtus 153,6/99,2 mmHg). Selles uuringus viis Sprimeo HCT annustes 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg (süstoolse/diastoolse) vererõhu annusest sõltuva languseni vastavalt 17,6/11,9 mmHg kuni 21,2/14,3 mmHg võrra platseeboga võrreldes (7,5/6,9 mmHg). Nende kombineeritud annuste puhul oli vererõhu langus oluliselt suurem kui aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi vastavate annuste eraldi manustamisel. Aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon neutraliseeris hüdroklorotiasiidi poolt põhjustatud plasma reniini aktiivsuse reaktiivse suurenemise.

Manustatuna märkimisväärselt kõrgeenenud vererõhuga hüpertensiivsetele patsientidele (süstoolne vererõhk  $\geq 160$  mmHg ja/või diastoolne vererõhk  $\geq 100$  mmHg), oli Sprimeo HCT monoterapiast tiitrimata manustatud annuste 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg süstoolset/diastoolset vererõhku langetav toime oluliselt suurem ( $< 140/90$  mmHg) kui vastavate monoterapiate puhul. Nendel patsientidel viis Sprimeo HCT annustes 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg süstoolse/diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni 20,6/12,4 mmHg kuni 24,8/14,5 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui vastavate monoterapiate puhul. Kombinatsioonravi ohutus oli sarnane vastavate monoterapiatega hoolimata hüpertensiooni raskusest või täiendava kardiovaskulaarse riski olemasolust või puudumisest. Kombinatsioonravi puhul esines hüpotensiooni ja sellega seotud kõrvaltoimeid aeg-ajalt, nende esinemissagedus ei olnud suurenenud eakatel patsientidel.

Uuringus 880 randomiseeritud patsiendiga, kes ei olnud aliskireeniga annuses 300 mg saavutanud piisavat ravivastust, viis aliskireeni/hüdroklorotiasiidi 300 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamine süstoolse/diastoolse vererõhu languseni 15,8/11,0 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui aliskireeni 300 mg monoterapia puhul. Uuringus 722 randomiseeritud patsiendiga, kes ei olnud hüdroklorotiasiidiga annuses 25 mg saavutanud piisavat ravivastust, viis aliskireeni/hüdroklorotiasiidi 300 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamine süstoolse/diastoolse vererõhu languseni 16,78/10,7 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui hüdroklorotiasiidi 25 mg monoterapia puhul.

Ühes teises kliinilises uuringus hinnati Sprimeo HCT efektiivsust ja ohutust ka 489 ülekaalulisel hüpertensiivsel patsiendil, kes ei saavutanud piisavat ravivastust 25 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel (süstoolse/diastoolse vererõhu algväärtus 149,4/96,8 mmHg). Selles raskesti ravitavas populatsioonis viis Sprimeo HCT (süstoolse/diastoolse) vererõhu languseni 15,8/11,9 mmHg võrra; vastavad väärtused olid 15,4/11,3 mmHg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi, 13,6/10,3 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi ja 8,6/7,9 mmHg hüdroklorotiasiidi monoterapia puhul. Ohutus oli sarnane hüdroklorotiasiidi monoterapiaga.

Uuringus, kus osales 183 raske hüpertensiooniga (keskmine istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk  $\geq 105$  ja  $< 120$  mmHg) randomiseeritud patsienti, oli aliskireenravi koos vabalt valitud 25 mg hüdroklorotiasiidi lisamisega vererõhu langetamisel ohutu ja efektiivne.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Aliskireen

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2..3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab  $C_{max}$  ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

#### Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

#### Metabolism ja eliminatsioon

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (suukaudse radioaktiivse annuse eritumine = 91%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseerub. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

#### Lineaarsus

Aliskireeni ekspositsioon suurenes veidi enam kui proportsionaalselt annusega. Pärast ühekordse annuse manustamist vahemikus 75...600 mg viib annuse kahekordistamine AUC ja  $C_{max}$  väärtuste suurenemiseni vastavalt umbes 2,3 ja 2,6 korda. Mehhanism, mille tõttu ekspositsioon ei suurene proportsionaalselt annusega, ei ole kindlaks tehtud. Võimalik mehhanism on transportsüsteemide küllastumine imendumiskohas või hepatobiliaarsel eritumisteel.

### Hüdroklorotiasiid

#### Imendumine

Suukaudse annuse manustamise järgselt on hüdroklorotiasiidi imendumine kiire ( $T_{max}$  umbes 2 tundi). Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmine AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

#### Jaotumine

Jaotusruumala on 4..8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu kolm korda suurem kui plasmas.

#### Metabolism ja eliminatsioon

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaales eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

### Aliskireen/hüdroklorotiasiid

Pärast Sprimeo HCT tablettide suukaudset manustamist on keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg 1 tunni jooksul aliskireeni ja 2,5 tundi hüdroklorotiasiidi puhul.

Sprimeo HCT imendumise kiirus ja ulatus on ekvivalentset aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi biosaadavusega nende manustamisel monoterapiana. Toidu mõju oli sarnane Sprimeo HCT ja üksikkomponentide manustamisel.

### Patsientide erirühmad

Sprimeo HCT on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel hoolimata soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Kerge kuni keskmise raskusega maksahaigus ei mõjuta oluliselt aliskireeni farmakokineetikat. Seetõttu ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja Sprimeo HCT algannust muuta. Puuduvad andmed Sprimeo HCT'ga ravitud raske maksakahjustusega patsientide kohta. Sprimeo HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist. Sprimeo HCT on vastunäidustatud anuuria või raske neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ja Sprimeo HCT samaaegne kasutamine koos ARB-ide või ACE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3). Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas ( $C_{max}$  vähenenud kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Eakatel patsientidel ei ole vaja Sprimeo HCT algannust muuta. Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Puuduvad lastelt saadud farmakokineetilised andmed.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Aliskireeni farmakoloogilise ohutuse uuringutes ei ilmnenud ebasoodsaid toimeid kesknärvisüsteemile, respiratoorsele või kardiovaskulaarsele funktsioonile. Kroonilise toksilisuse loomkatsetest saadud andmed olid kooskõlas teadaoleva paikse ärritava toimega või aliskireeni oodatavate farmakoloogiliste toimetega. Aliskireeni kartsinogeenset potentsiaali ei leitud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil ei olnud mutageenset, embrüofetaal-toksilist ega teratogeenset toimet. Puudus mõju fertiilsusele, pre- ja postnataalsele arengule rottidel.

Prekliinilised hindamised, et toetada hüdroklorotiasiidi manustamist inimestele, hõlmasid *in vitro* genotoksilisuse uuringuid ning reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid närilistel. Hüdroklorotiasiidi kohta on saadud ulatuslikke andmeid, mida kajastatakse vastavates lõikudes.

2 ja 13 nädalat kestnud toksilisuse uuringutes täheldatud leiud ühtisid eelnevalt aliskireeni või hüdroklorotiasiidi monoterapia puhul täheldatuga. Puudusid uued või ettenägemata leiud, mis omaksid tähtsust inimeste puhul. 13-nädalases toksilisuse uuringus rottidel täheldati neerupealiste glomerulaartsooni rakkude suurenenud vakuolisatsiooni. Seda leidu täheldati hüdroklorotiasiidiga ravitud loomadel, kuid mitte ainult aliskireeni või platseebot saanud loomadel. Puuduvad andmed selle kohta, et see leid oleks olnud enam väljendunud aliskireeni/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasutamisel, kuna see avaldus kõikidel loomadel vaid minimaalse raskusega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Laktoosmonohüdraat  
Nisutärklis  
Povidoon  
Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Talk

#### Tableti kate:

Talk  
Hüpromelloos  
Makrogool  
Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

24 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PA/Alu/PVC-Alu blistrid:

Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50 või 56 tabletiga.  
Multipakendid 90, 98 või 280 tabletiga.

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE)-Alu blistrid:

Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 või 98 tabletiga.  
Üksikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 56 x 1 tabletiga.  
Multipakendid 280 tabletiga.  
Multipakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 98 x 1 tabletiga.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/001-020

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

23.06.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Primeo HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiained: Iga tablett sisaldab 50 mg laktoosmonohüdraati ja 24,5 mg nisutärklis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Kahvatukollane, kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele poolele on pressitud „CLL” ja teisele „NVR”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

Primeo HCT on näidustatud patsientidele, kellel aliskireen või hüdroklorotiasiid üksinda kasutatuna ei taga piisavat vererõhu langust.

Primeo HCT on näidustatud asendusravina patsientidele, kellel samaaegselt manustatud aliskireen ja hüdroklorotiasiid tagavad piisava vererõhu languse samades nagu kombinatsioonpreparaadis sisalduvates annustes.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Primeo HCT soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. Primeo HCT'd võetakse koos kerge einega üks kord päevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Primeo HCT'd ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Antihüpertensiivne toime avaldub suurel määral ühe nädala jooksul ning maksimaalset toimet täheldatakse üldjuhul 4 nädala jooksul.

Annustamine patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat kontrolli aliskireeni või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga

Enne fikseeritud kombinatsioonile üleminekut võib olla soovitatav mõlema komponendi annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Primeo HCT 150 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitud ainult 150 mg aliskireeni või 25 mg hüdroklorotiasiidiga või Primeo HCT 150 mg/12,5 mg-ga.

Kui vererõhk ei ole langenud pärast 2...4 nädalat kestnud ravi, võib annust suurendada kuni Primeo HCT maksimaalse annuseni 300 mg/25 mg ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda vastavalt patsiendi kliinilisele ravivastusele.

### Annustamine asendusravina

Et ravimi manustamine oleks mugav, võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena saavad patsiendid üle viia Sprimeo HCT fikseeritud kombinatsioonitabletile, mis sisaldab neid ravimeid samades annustes.

### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Sprimeo HCT vastunäidustatud anuuriaga patsientidel ja raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sprimeo HCT samaaegne kasutamine koos angiotensiin II retseptori blokaatorite (ARB) või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

### Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2). Sprimeo HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

### Lapsed

Sprimeo HCT'd ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 5.2).

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) või teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Anuuria.
- Raske neerukahjustus (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.
- Raske maksakahjustus.
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, süngoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitori) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamisega soovitatav.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

### Südamepuudulikkus

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (NYHA) klass III-IV). Väheste kliiniliste efektiivsus- ja ohutusandmete tõttu tuleb Sprimeo HCT'd kasutada ettevaatusega südamepuudulikkusega patsientidel.

### Angioödeem

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo, huulte, kõri ja/või keele turse).

Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), aga eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Angioödeemi tekkimisel tuleb Sprimeo HCT kasutamine kohe lõpetada ning alustada sobivat ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Keele, glotise või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

### Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga patsiendid

Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga, näiteks suurtes annustes diureetikume saavatel patsientidel võib pärast Sprimeo HCT-ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Sprimeo HCT'd tohib kasutada alles pärast olemasoleva naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahu korrigeerimist.

### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Ravi Sprimeo HCT'ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Sprimeo HCT kasutamine katkestada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni. Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia, võib samaaegne ravi aliskireeniga vähendada diureetikumist põhjustatud hüpokaleemia teket. Hüpokaleemia risk on suurem patsientidel, kellel esineb maksatsirroos, kiire diurees, kes ei saa suu kaudu piisavalt elektrolüüte ja kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vastupidiselt on turuletulekujärgselt aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).



Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Sprimeo HCT'ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Puuduvad tõendid selle kohta, et Sprimeo HCT vähendaks või hoiaks ära diureetikumist põhjustatud hüponatreemia tekke. Kloriidipuudus on üldiselt kerge ning ei vaja tavaliselt ravi.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Sprimeo HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Sprimeo HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüroidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Sprimeo HCT'd kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolütide, sealhulgas kaaliumi, kreatiniini ja kusihappe taseme perioodiline jälgimine. Sprimeo HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustuse või anuuriaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Annust ei ole vaja muuta kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (GFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Puudub kogemus Sprimeo HCT manustamisega patsientidele, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine.

Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega, tuleb ka aliskireeni manustamisega olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüповoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ACE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

#### Maksakahjustus

Tiasiide tuleb ettevaatusega kasutada maksafunktsiooni häire või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, sest vedeliku ja elektrolütide tasakaalu väikesed muutused võivad esile kutsuda maksakooma. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientide korral ei ole vaja algannust muuta. Sprimeo HCT kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega patsientide korral andmed puuduvad. Hüdroklorotiasidi sisalduse tõttu on Sprimeo HCT vastunäidustatud raske maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Puudub Sprimeo HCT kasutamise kliiniline kogemus maksakahjustusega patsientidel.

#### Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli 200 mg manustamine koos 300 mg aliskireeniga või 240 mg verapamiiliga viis vastavalt aliskireeni AUC 76% või 97% suurenemiseni. Seetõttu tuleb aliskireeni ja P-gp keskmise tugevusega inhibiitorite, nagu ketokonasool või verapamiil samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

### Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema patsientide ravimisel, kellel esineb aordi- või mitraalstenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

### Neeruarteri stenoos ja renovaskulaarne hüpertensioon

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Sprimeo HCT kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel suurenenud risk ägeda neerupuudulikkuse ja neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuseid. Sprimeo HCT kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga patsientidel (vt lõik 4.3).

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Sprimeo HCT vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral (vt lõik 4.3). Hüdroklorotiasiidi toimel võib suurenedada kusihappe sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Sprimeo HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Sprimeo HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Sprimeo HCT ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

## Üldine

Tugeva ja püsiva kõhulahtisuse korral tuleb ravi Sprimeo HCT'ga lõpetada.

Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad tekkida suurema tõenäosusega allergia ja bronhiaalastmaga patsientidel.

## Abiained

Sprimeo HCT sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohiks seda ravimit kasutada.

Sprimeo HCT sisaldab nisutärklist. Sobib tsöliaakiahaigetele. Nisuallergiaga patsiendid (erinev tsöliaakiast) ei tohi seda ravimit võtta.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teave Sprimeo HCT koostoitete kohta

*Seerumi kaaliumitaset mõjutavad ravimid:* Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendavat toimet nõrgendab aliskireeni kaaliumisäästev toime. Samas tugevdavad hüdroklorotiasiidi seerumi kaaliumisisaldust vähendavat toimet teised ravimid, mis on seotud kaaliumi kaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, kortikosteroidid, lahtistid, adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaadid). Vastupidiselt võib samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVAdega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) suurendada kaaliumisisaldust seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Ravimid, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused:* Regulaarset seerumi kaaliumisisalduse jälgimist soovitatakse juhul, kui Sprimeo HCT'd manustatakse koos ravimitega, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid).

*Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsüülsalitsüülhape ja mitteselektiivsed MSPVA'd:* Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. MSPVA'd võivad samuti nõrgendada hüdroklorotiasiidi diureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi ning MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab Sprimeo HCT kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

*Teised antihüpertensiivsed ravimid:* Sprimeo HCT hüpertensioonivastane toime võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegsel kasutamisel.

### Täiendav informatsioon aliskireeni koostoimete kohta

Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, fenofibraat, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat, digoksiin, metformiin, amlodipiin, atorvastatiin, tsimetidiin ja hüdroklorotiasiid. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei ole vaja muuta aliskireeni või nende samaaegselt manustatavate ravimite annust.

*P-glükoproteiiniga seotud koostoimed:* Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni soolde imendumises ja sapi erituses. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust umbes 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka kudede võimet erinevate substraatide omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada koe/plasma kontsentratsiooni suhet. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimisest astmest.

*Tugevad P-gp inhibiitorid:* Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toime suureneb 75 mg aliskireeni C<sub>max</sub> umbes 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Kasv võib olla kõrgem suuremate aliskireeni annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toime suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid:* Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimele peagi jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiresse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

*P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid:* Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Koos atorvastatiiniga (80 mg) manustamisel suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni seisundi AUC ja C<sub>max</sub> 50%.

*Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid:* Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraatide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlagaga).

*Greipfruudi mahl:* Greipfruudi mahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C<sub>max</sub> väärtuste languseni. Greipfruudi tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis aliskireeni AUC 61% vähenemiseni ja koos 300 mg aliskireeniga AUC 38% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudi mahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudi mahla koos Sprimeo HCT'ga tarvitada.

*Furosemiid:* Kui aliskireeni manustati koos furosemiidiga, vähenesid furosemiidi AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 28% ja 49%. Seetõttu on furosemiidravi alustamisel ja annuse kohandamisel soovitatav jälgida ravimi toimet, et vältida liiga väikese annuse kasutamist vedeliku ülekoormuse kliinilistes situatsioonides.

*Varfariin:* Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole uuritud.

*Koostoimed toiduga:* Suure rasvasisaldusega toit on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist.

#### Täiendav informatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võib järgmistel ravimitel olla koostoimeid tiasiiddiureetikumidega:

*Liitium:* Tiasiidide toimel väheneb liitiumi renaalne kliirens, seetõttu võib hüdroklorotiasiidi manustamisel suurened liitiumimürgistuse oht. Liitiumi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, soovatakse samaaegse manustamise ajal hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

*Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke:* Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda *torsades de pointes'* tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

*Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid:* Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsivastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.

*Pressoorset amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin):* Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.

*Digoksiin või teised digitaalse glükosiidid:* Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneemia võivad kõrvaltoimena soodustada digitaalsest põhjustatud südame rütmihäirete teket.

*D-vitamiin ja kaltsiumisoolad:* Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüreooidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutoruketes.

*Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid):* Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4). Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

*Beeta-blokaatorid ja diasoksiid:* Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.

*Podagra raviks kasutatavad preparaadid:* Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

*Antikolinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid:* Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurenedada seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.

*Amantadiin:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.

*Ioonvahetusvaigud:* Kolestüramiin või kolestipool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinimumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.

*Tsütotoksilised ravimid:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.

*Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada lihasrelaksantide, näiteks kuraare derivaatide toimet.

*Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained:* Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.

*Metüüldopa:* Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.

*Joodi sisaldavad kontrastained:* Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireen teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarengute ja vastsündinu surmaga, kui neid kasutatakse raseduse teisel ja kolmandal trimestril. Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toime mehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplatsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduse algsete tursete, raseduse algse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk ilma kasuliku mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel kasutada kõrge vererõhu raviks välja arvatud erandjuhtumitel, kui muud ravi ei saa kasutada.

Selle kombinatsiooniga ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid läbi viidud, mistõttu ei tohiks Sprimeo HCT'd kasutada raseduse esimesel trimestril või rasedust planeerivatel naistel ning see on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele ravile. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb Sprimeo HCT kasutamine lõpetada niipea kui võimalik.

### Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen eritub rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima tootmist.

Sprimeo HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Sprimeo HCT'd kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. On ebatõenäoline, et Sprimeo HCT avaldab toimet autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meele pida, et antihüpertensiivse ravi ajal võib mõnikord esineda pearinglust või uimasust.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Aliskireeni/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Sprimeo HCT ohutust on hinnatud üheksas kliinilises uuringus, kus osales üle 3900 patsiendi, kellest enam kui 700 said ravi 6 kuu ja 190 ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei olnud seotud soo, vanuse, kehamassi indeksi, rassi ega etnilise kuuluvusega. Annuste kuni 300 mg/25 mg kasutamisel oli Sprimeo HCT kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldjuhul olnud kerged ja mööduvad ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem Sprimeo HCT puhul märgatud kõrvaltoime on kõhulahtisus. Sprimeo HCT koostisosade (aliskireen ja hüdroklorotiasiid) varem teatatud ja vastavate koostisosade peatükkides loetletud kõrvaltoimed võivad esineda ka Sprimeo HCT puhul.

Allpool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Seedetrakti häired</b>
---------------------------

Sage:	Kõhulahtisus
-------	--------------

*Kõhulahtisus:* Kõhulahtisus on aliskireeni annusega seotud kõrvaltoime. Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli Sprimeo HCT'ga ravitud patsientidel kõhulahtisuse esinemissagedus 1,3% võrreldes aliskireeniga 1,4% või 1,9% hüdroklorotiasiidiga ravitud patsientidel.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Suures platseebokontrollitud kliinilises uuringus paljudel patsientidel peaaegu tasakaalustatud aliskireeni (150 mg või 300 mg) ja hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) vastupidised toimed seerumi kaaliumisisaldusele. Teistel patsientidel võib olla ülekaalus üks või teine toime. Riskigrupi patsientidel tuleb regulaarselt sobivate intervallide järel määrata seerumi kaaliumisisaldust, et avastada võimalikud elektrolüütide tasakaaluhäired (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### Lisainformatsioon üksikomponentide kohta

Teised eelnevalt kumbagi komponendi puhul kirjeldatud kõrvaltoimed võivad ilmned ka Sprimeo HCT kasutamisel, isegi kui neid ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

### Aliskireen

Ravi puhul aliskireeniga annuses kuni 300 mg oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldiselt olnud kerged ja mööduva iseloomuga ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus

Aliskireeni teadaolevad kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis, kasutades sama klassifikatsiooni nagu fikseeritud kombinatsiooni puhul eelnevalt kirjeldatud.

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage:	Peapööritus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Kõhulahtisus
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv:	Ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	Lööve, tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonid
Harv:	Angioödeem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage:	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Aeg-ajalt:	Perifeerne ödeem
<b>Uuringud</b>	
Sage:	Hüperkaleemia
Harv:	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus
Harv:	Kreatiniini sisalduse suurenemine veres

Ravi ajal aliskireeniga on esinenud angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone. Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Ülitundlikkusreaktsioonidest on teatatud ka turustamisjärgselt.

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgselt on teatatud artralgia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.



*Hemoglobiin ja hematokrit:* Tähdeldati hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheldatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu ACE inhibiitorid ja ARB-id.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4). Samuti on teatatud perifeerse ödeemi juhtudest, kreatiniini sisalduse suurenemisest veres ja tõsistest nahakõrvaltoimetest, sealhulgas toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonidest.

Ravimil on müügiluba lõppenud

### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on palju aastaid laialdaselt välja kirjutatud, sageli suuremates annustes kui need, mida sisaldab Sprimeo HCT. Järgnevad kõrvaltoimed on kirjeldatud patsientidel, keda on ravitud ainult tiasiididureetikumidega, sealhulgas hüdroklorotiasiidiga:

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv:	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga
Väga harv:	Agranulotsütoos, luuüdi depressioon, hemolüütiline aneemia, leukopeenia
Teadmata:	Aplastiline aneemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv:	Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage:	Hüpokaleemia
Sage:	Hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia
Harv:	Hüperkaltseemia, hüperglükeemia, diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine
Väga harv:	Hüpokloreemiline alkaloos
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Harv:	Depressioon, unehäired
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Harv:	Pearinglus, peavalu, paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv:	Nägemishäired
Teadmata:	Äge suletud nurga glaukoom
<b>Südame häired</b>	
Harv:	Südame rütmihäired
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage:	Ortostaatiline hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga harv:	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Söögiisu vähenemine, kerge iiveldus ja oksendamine
Harv:	Ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Väga harv:	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv:	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage:	Urtikaaria ja teised lööbevormid
Harv:	Valgustundlikkusreaktsioon
Väga harv:	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine, nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekroolüüs
Teadmata:	Multiformne erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Teadmata:	Lihasspasm
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata:	Neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Sage:	Impotentsus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Teadmata:	Asteenia, pürektsia
<b>Uuringud</b>	
Väga sage:	Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Harv:	Glükosuuria

## 4.9 Üleannustamine

Spriemo HCT üleannustamise ravi kohta andmed puuduvad. Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigsest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooniga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega. Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Reniini inhibiitori (aliskireen) kombinatsioonid diureetikumidega (hüdroklorotiasiid), ATC-kood: C09XA52

Spriemo HCT sisaldab kahe antihüpertensiivse ravimi kombinatsiooni, et langetada vererõhku arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite ja hüdroklorotiasiid tiasiiddiureetikumide klassi. Teineteist täiendava toimemehhanismiga ravimite kombineerimine tagab aditiivse antihüpertensiivse toime, langetades vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

#### Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen RAAS'i aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS'i inhibeerivad ained (angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorse suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Samast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Plasma reniini aktiivsusele avaldatavate toimete kliiniline tähendus on praegu teadmata.

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Vererõhku langetav toime püsis pikaajalise ravi käigus (12 kuud) ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ega etnilisest kuuluvusest.

Läbi on viidud kombinatsioonravi uuringud, kus aliskireen lisati diureetikumile hüdroklorotiasiidile, kaltsiumikanali blokaatorile amlodipiinile ja beeta-blokaatorile atenoolile. Need kombinatsioonid olid efektiivsed ja hästi talutavad.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsusuuringus 901-I essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil ( $\geq 65$  aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal ( $\geq 65$  aastased) ja väga eakal (30%  $\geq 75$  aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kastamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist ega toimet pulsisagedusele. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järk-järgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamiste kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavatel patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või  $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Esialgset uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,09 platseebo kasuks (95% Usaldusintervall: 0,97, 1,22, 2-poolne  $p=0,17$ ). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul tõsiste kõrvaltoimete esinemise tõusu, neerukõrvaltoimed (4,7% vs. 3,3%), hüperkaleemia (36,9% vs. 27,1%), hüpotensioon (18,4% vs. 14,6%) ja rabandus (2,7% vs. 2,0%). Mittefataalset rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses torukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

### Aliskireen/hüdroklorotiasiid

Kliinilistes uuringutes on Sprimeo HCT'd üks kord päevas saanud üle 3900 hüpertensiooniga patsiendi.

Hüpertensiivsetel patsientidel viis Sprimeo HCT üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. Antihüpertensiivne toime avaldub suurel määral ühe nädala jooksul ning maksimaalne toime saabub üldjuhul 4 nädala jooksul. Vererõhku langetav toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ega etnilisest kuuluvusest. Kombinatsiooni ühekordse annuse antihüpertensiivne toime püsis 24 tundi. Pärast aliskireenravi (aliskireen koos hüdroklorotiasiidiga või ilma) lõpetamist taastusid vererõhu algväärtused järk-järgult (3...4 nädala jooksul) ilma tagasilöögiefektita.

Sprimeo HCT'd uuriti platseebokontrollitud uuringus, kus osales 2762 hüpertensiivset patsienti diastoolse vererõhuga  $\geq 95$  mmHg ja  $< 110$  mmHg (keskmine vererõhu algväärtus 153,6/99,2 mmHg). Selles uuringus viis Sprimeo HCT annustes 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg (süstoolse/diastoolse) vererõhu annusest sõltuva languseni vastavalt 17,6/11,9 mmHg kuni 21,2/14,3 mmHg võrra platseeboga võrreldes (7,5/6,9 mmHg). Nende kombineeritud annuste puhul oli vererõhu langus oluliselt suurem kui aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi vastavate annuste eraldi manustamisel. Aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon neutraliseeris hüdroklorotiasiidi poolt põhjustatud plasma reniini aktiivsuse reaktiivse suurenemise.

Manustatuna märkimisväärselt kõrgeenenud vererõhuga hüpertensiivsetele patsientidele (süstoolne vererõhk  $\geq 160$  mmHg ja/või diastoolne vererõhk  $\geq 100$  mmHg), oli Sprimeo HCT monoteeraapiast tiitrimata manustatud annuste 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg süstoolset/diastoolset vererõhku langetav toime oluliselt suurem ( $< 140/90$  mmHg) kui vastavate monoteeraapiate puhul. Nendel patsientidel viis Sprimeo HCT annustes 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg süstoolse/diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni 20,6/12,4 mmHg kuni 24,8/14,5 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui vastavate monoteeraapiate puhul. Kombinatsioonravi ohutus oli sarnane vastavate monoteeraapiatega hoolimata hüpertensiooni raskusest või täiendava kardiovaskulaarse riski olemasolust või puudumisest. Kombinatsioonravi puhul esines hüpotensiooni ja sellega seotud kõrvaltoimeid aeg-ajalt, nende esinemissagedus ei olnud suurenenud eakatel patsientidel.

Uuringus 880 randomiseeritud patsiendiga, kes ei olnud aliskireeniga annuses 300 mg saavutanud piisavat ravivastust, viis aliskireeni/hüdroklorotiasiidi 300 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamine süstoolse/diastoolse vererõhu languseni 15,8/11,0 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui aliskireeni 300 mg monoteeraapia puhul. Uuringus 722 randomiseeritud patsiendiga, kes ei olnud hüdroklorotiasiidiga annuses 25 mg saavutanud piisavat ravivastust, viis aliskireeni/hüdroklorotiasiidi 300 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamine süstoolse/diastoolse vererõhu languseni 16,78/10,7 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui hüdroklorotiasiidi 25 mg monoteeraapia puhul.

Ühes teises kliinilises uuringus hinnati Sprimeo HCT efektiivsust ja ohutust ka 489 ülekaalulisel hüpertensiivsel patsiendil, kes ei saavutanud piisavat ravivastust 25 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel (süstoolse/diastoolse vererõhu algväärtus 149,4/96,8 mmHg). Selles raskesti ravitavas populatsioonis viis Sprimeo HCT (süstoolse/diastoolse) vererõhu languseni 15,8/11,9 mmHg võrra; vastavad väärtused olid 15,4/11,3 mmHg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi, 13,6/10,3 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi ja 8,6/7,9 mmHg hüdroklorotiasiidi monoteeraapia puhul. Ohutus oli sarnane hüdroklorotiasiidi monoteeraapiaga.

Uuringus, kus osales 183 raske hüpertensiooniga (keskmine istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk  $\geq 105$  ja  $< 120$  mmHg) randomiseeritud patsienti, oli aliskireenravi koos vabalt valitud 25 mg hüdroklorotiasiidi lisamisega vererõhu langetamisel ohutu ja efektiivne.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Aliskireen

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2..3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab  $C_{max}$  ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

#### Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

#### Metabolism ja eliminatsioon

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (suukaudse radioaktiivse annuse eritumine = 91%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseerub. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

#### Lineaarsus

Aliskireeni ekspositsioon suurenes veidi enam kui proportsionaalselt annusega. Pärast ühekordse annuse manustamist vahemikus 75...600 mg viib annuse kahekordistamine AUC ja  $C_{max}$  väärtuste suurenemiseni vastavalt umbes 2,3 ja 2,6 korda. Mehhanism, mille tõttu ekspositsioon ei suurene proportsionaalselt annusega, ei ole kindlaks tehtud. Võimalik mehhanism on transportsüsteemide küllastumine imendumiskohas või hepatobiliaarsel eritumisteel.

### Hüdroklorotiasiid

#### Imendumine

Suukaudse annuse manustamise järgselt on hüdroklorotiasiidi imendumine kiire ( $T_{max}$  umbes 2 tundi). Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmine AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

#### Jaotumine

Jaotusruumala on 4..8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu kolm korda suurem kui plasmas.

#### Metabolism ja eliminatsioon

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaales eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

### Aliskireen/hüdroklorotiasiid

Pärast Sprimeo HCT tablettide suukaudset manustamist on keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg 1 tunni jooksul aliskireeni ja 2,5 tundi hüdroklorotiasiidi puhul.

Spriemo HCT imendumise kiirus ja ulatus on ekvivalentseid aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi biosaadavusega nende manustamisel monoterapiana. Toidu mõju oli sarnane Spriemo HCT ja üksikkomponentide manustamisel.

#### Patsientide erirühmad

Spriemo HCT on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel hoolimata soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Kerge kuni keskmise raskusega maksahaigus ei mõjuta oluliselt aliskireeni farmakokineetikat. Seetõttu ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja Spriemo HCT algannust muuta. Puuduvad andmed Spriemo HCT'ga ravitud raske maksakahjustusega patsientide kohta. Spriemo HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist. Spriemo HCT on vastunäidustatud anuuria või raske neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ja Spriemo HCT samaaegne kasutamine koos ARB-ide või ACE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3). Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas ( $C_{\max}$  vähem kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Eakatel patsientidel ei ole vaja Spriemo HCT algannust muuta. Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Puuduvad lastelt saadud farmakokineetilised andmed.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Aliskireeni farmakoloogilise ohutuse uuringutes ei ilmnenud ebasoodsaid toimeid kesknärvisüsteemile, respiratoorsele või kardiovaskulaarsele funktsioonile. Kroonilise toksilisuse loomkatsetest saadud andmed olid kooskõlas teadaoleva paikse ärritava toimega või aliskireeni oodatavate farmakoloogiliste toimetega. Aliskireeni kartsinogeenset potentsiaali ei leitud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil ei olnud mutageenset, embrüofetaal-toksilist ega teratogeenset toimet. Puudus mõju fertiilsusele, pre- ja postnataalsele arengule rottidel.

Prekliinilised hindamised, et toetada hüdroklorotiasiidi manustamist inimestele, hõlmasid *in vitro* genotoksilisuse uuringuid ning reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid närilistel. Hüdroklorotiasiidi kohta on saadud ulatuslikke andmeid, mida kajastatakse vastavates lõikudes.

2 ja 13 nädalat kestnud toksilisuse uuringutes täheldatud leiud ühtisid eelnevalt aliskireeni või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga puhul täheldatuga. Puudusid uued või ettenägemata leiud, mis omaksid tähtsust inimeste puhul. 13-nädalases toksilisuse uuringus rottidel täheldati neerupealiste glomerulaartsooni rakkude suurenenud vakuolisaatsiooni. Seda leitud täheldati hüdroklorotiasiidiga ravitud loomadel, kuid mitte ainult aliskireeni või platseebot saanud loomadel. Puuduvad andmed selle kohta, et see leid oleks olnud enam väljendunud aliskireeni/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasutamisel, kuna see avaldus kõikidel loomadel vaid minimaalse raskusega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Laktoosmonohüdraat  
Nisutärklis  
Povidoon  
Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Talk

#### Tableti kate:

Talk  
Hüpromelloos  
Makrogool  
Titaandioksiid (E171)  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

24 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PA/Alu/PVC-Alu blistrid:

Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50 või 56 tabletiga.

Multipakendid 90, 98 või 280 tabletiga.

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE)-Alu blistrid:

Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 või 98 tabletiga.

Üksikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 56 x 1 tabletiga.

Multipakendid 280 tabletiga.

Multipakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 98 x 1 tabletiga.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.



**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/021-040

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

23.06.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiained: Iga tablett sisaldab 25 mg laktoosmonohüdraati ja 24,5 mg nisutärklist.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Violetne valge, kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele poolele on pressitud „CVP” ja teisele „NVR”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

Primeo HCT on näidustatud patsientidele, kellel aliskireen või hüdroklorotiasiid üksinda kasutatuna ei taga piisavat vererõhu langust.

Primeo HCT on näidustatud asendusravina patsientidele, kellel samaaegselt manustatud aliskireen ja hüdroklorotiasiid tagavad piisava vererõhu languse samades nagu kombinatsioonpreparaadis sisalduvates annustes.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Primeo HCT soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. Primeo HCT'd võetakse koos kerge einega üks kord päevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Primeo HCT'd ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

Antihüpertensiivne toime avaldub suurel määral ühe nädala jooksul ning maksimaalset toimet täheldatakse üldjuhul 4 nädala jooksul.

#### Annustamine patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat kontrolli aliskireeni või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga

Enne fikseeritud kombinatsioonile üleminekut võib olla soovitatav mõlema komponendi annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitud ainult 300 mg aliskireeni või 12,5 mg hüdroklorotiasiidiga või Primeo HCT 150 mg/12,5 mg-ga.

Kui vererõhk ei ole langenud pärast 2...4 nädalat kestnud ravi, võib annust suurendada kuni Sprimeo HCT maksimaalse annuseni 300 mg/25 mg ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda vastavalt patsiendi kliinilisele ravivastusele.

#### Annustamine asendusravina

Et ravimi manustamine oleks mugav, võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena saavad patsiendid üle viia Sprimeo HCT fikseeritud kombinatsioonitabletile, mis sisaldab neid ravimeid samades annustes.

#### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Sprimeo HCT vastunäidustatud anuuriaga patsientidel ja raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sprimeo HCT samaaegne kasutamine koos angiotensiin II retseptori blokaatorite (ARB) või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2). Sprimeo HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

#### Lapsed

Sprimeo HCT'd ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) või teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Anuuria.
- Raske neerukahjustus (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.
- Raske maksakahjustus.
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, sünkoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitori) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamisega soovitatav.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3).

##### Südamepuudulikkus

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (NYHA) klass III-IV). Väheste kliiniliste efektiivsus- ja ohutusandmete tõttu tuleb Sprimeo HCT'd kasutada ettevaatusega südamepuudulikkusega patsientidel.

##### Angioödeem

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo, huulte, kõri ja/või keele turse).

Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), aga eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Angioödeemi tekkimisel tuleb Sprimeo HCT kasutamine kohe lõpetada ning alustada sobivat ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Keele, glotise või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

##### Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga patsiendid

Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga, näiteks suurtes annustes diureetikume saavatel patsientidel võib pärast Sprimeo HCT-ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Sprimeo HCT'd tohib kasutada alles pärast olemasoleva naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahu korrigeerimist.

##### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Ravi Sprimeo HCT'ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Sprimeo HCT kasutamine katkestada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni. Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia, võib samaaegne ravi aliskireeniga vähendada diureetikumist põhjustatud hüpokaleemia teket. Hüpokaleemia risk on suurem patsientidel, kellel esineb maksatsirroos, kiire diurees, kes ei saa suu kaudu piisavalt elektrolüüte ja kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vastupidiselt on turuletulekujärgselt aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Sprimeo HCT'ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Puuduvad tõendid selle kohta, et Sprimeo HCT vähendaks või hoiaks ära diureetikumist põhjustatud hüponatreemia tekke. Kloriidipuudus on üldiselt kerge ning ei vaja tavaliselt ravi.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Sprimeo HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Sprimeo HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Sprimeo HCT'd kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, sealhulgas kaaliumi, kreatiniini ja kusihaige taseme perioodiline jälgimine. Sprimeo HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustuse või anuuriaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Annust ei ole vaja muuta kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (GFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Puudub kogemus Sprimeo HCT manustamisega patsientidele, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine.

Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega, tuleb ka aliskireeni manustamisega olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüповoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

#### Maksakahjustus

Tiasiide tuleb ettevaatusega kasutada maksafunktsiooni häire või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, sest vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad esile kutsuda maksakooma. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientide korral ei ole vaja algannust muuta. Sprimeo HCT kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega patsientide korral andmed puuduvad. Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Sprimeo HCT vastunäidustatud raske maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Puudub Spimeo HCT kasutamise kliiniline kogemus maksakahjustusega patsientidel.

#### Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli 200 mg manustamine koos 300 mg aliskireeniga või 240 mg verapamiiliga viis vastavalt aliskireeni AUC 76% või 97% suurenemiseni. Seetõttu tuleb aliskireeni ja P-gp keskmise tugevusega inhibiitorite, nagu ketokonasool või verapamiil samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

#### Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema patsientide ravimisel, kellel esineb aordi- või mitraalstenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia.

#### Neeruarteri stenoos ja renovaskulaarne hüpertensioon

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Spimeo HCT kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel suurenenud risk ägeda neerupuudulikkuse ja neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

#### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüoglükeemiliste ravimite annuseid. Spimeo HCT kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga patsientidel (vt lõik 4.3).

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Spimeo HCT vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral (vt lõik 4.3). Hüdroklorotiasiidi toime võib suurendada kusihappe sisaldust seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kergelt suurenenud teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Spimeo HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Spimeo HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Spimeo HCT ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

### Üldine

Tugeva ja püsiva kõhulahtisuse korral tuleb ravi Sprimeo HCT'ga lõpetada.

Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad tekkida suurema tõenäosusega allergia ja bronhiaalastma patsientidel.

### Abiained

Sprimeo HCT sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohiks seda ravimit kasutada.

Sprimeo HCT sisaldab nisutärklist. Sobib tsöliaakiahaigetele. Nisuallergiaga patsiendid (erinev tsöliaakiast) ei tohi seda ravimit võtta.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teave Sprimeo HCT koostoitete kohta

*Seerumi kaaliumitaset mõjutavad ravimid:* Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendavat toimet nõrgendab aliskireeni kaaliumisäästev toime. Samas tugevdavad hüdroklorotiasiidi seerumi kaaliumisisaldust vähendavat toimet teised ravimid, mis on seotud kaaliumi kaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, kortikosteroidid, lahtistid, adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaadid). Vastupidiselt võib samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVAdega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) suurendada kaaliumisisaldust seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Ravimid, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused:* Regulaarset seerumi kaaliumisisalduse jälgimist soovitatakse juhul, kui Sprimeo HCT'd manustatakse koos ravimitega, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid).

*Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhappe ja mitteselektiivsed MSPVA'd:* Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. MSPVA'd võivad samuti nõrgendada hüdroklorotiasiidi diureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi ning MSPVA' de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab Sprimeo HCT kombineerimisel MSPVA' dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

*Teised antihüpertensiivsed ravimid:* Sprimeo HCT hüpertensioonivastane toime võib suurenedada teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegsel kasutamisel.

#### Täiendav informatsioon aliskireeni koostoimete kohta

Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, fenofibraat, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat, digoksiin, metformiin, amlodipiin, atorvastatiin, tsimetidiin ja hüdroklorotiasiid. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei ole vaja muuta aliskireeni või nende samaaegselt manustatavate ravimite annust.

*P-glükoproteiiniga seotud koostoimed:* Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni soolde imendumises ja sapi erituses. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust umbes 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka kudede võimet erinevate substraatide omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada koe/plasma kontsentratsiooni suhet. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

*Tugevad P-gp inhibiitorid:* Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toime suureneb 75 mg aliskireeni C<sub>max</sub> umbes 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Kasv võib olla kõrgem suuremate aliskireeni annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toime suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid:* Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimele peagi jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

*P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid:* Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Koos atorvastatiiniga (80 mg) manustamisel suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni seisundi AUC ja C<sub>max</sub> 50%.

*Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid:* Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraatide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlagaga).



*Greipfruudi mahl:* Greipfruudi mahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja  $C_{\max}$  väärtuste languseni. Greipfruudi tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis aliskireeni AUC 61% vähenemiseni ja koos 300 mg aliskireeniga AUC 38% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudi mahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudi mahla koos Sprimeo HCT<sup>®</sup> ga tarvitada.

*Furosemiid:* Kui aliskireeni manustati koos furosemiidiga, vähenesid furosemiidi AUC ja  $C_{\max}$  vastavalt 28% ja 49%. Seetõttu on furosemiidravi alustamisel ja annuse kohandamisel soovitatav jälgida ravimi toimet, et vältida liiga väikese annuse kasutamist vedeliku ülekoormuse kliinilistes situatsioonides.

*Varfariin:* Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole uuritud.

*Koostoimed toiduga:* Suure rasvasisaldusega toit on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist.

#### Täiendav informatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võib järgmistel ravimitel olla koostoimeid tiasiiddiureetikumidega:

*Liitium:* Tiasiidide toimel väheneb liitiumi renaalne kliirens, seetõttu võib hüdroklorotiasiidi manustamisel suurenda liitiumimürgistuse oht. Liitiumi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, soovitatakse samaaegse manustamise ajal hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

*Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke:* Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda *torsades de pointes'* i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

*Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid:* Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.

*Pressoorset amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin):* Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.

*Digoksiin või teised digitaalse glükosiidid:* Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad kõrvaltoimena soodustada digitaalsest põhjustatud südame rütmihäirete teket.

*D-vitamiin ja kaltsiumisoolad:* Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltsiemia tekkeks (nt hüperparatüreoidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltsiemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.

*Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid):* Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4). Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

*Beeta-blokaatorid ja diasoksiid:* Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurenda hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurenda diasoksiini hüperglükeemiline toime.

*Podagra raviks kasutatavad preparaadid:* Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

*Antikolinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid:* Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurene da seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.

*Amantadiin:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.

*Ioonvahetusvaigud:* Kolestüramiin või kolestipool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinimumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisega muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaigude manustamist.

*Tsütotoksilised ravimid:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müelosupressiivset toimet.

*Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada lihasrelaksantide, näiteks kuraare derivaatide toimet.

*Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained:* Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.

*Metüüldopa:* Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.

*Joodi sisaldavad kontrastained:* Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehidreerimine.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireeni teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarengute ja vastündinu surmaga, kui neid kasutatakse raseduse teisel ja kolmandal trimestril. Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduse algsete tursete, raseduse algse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüperperfusiooni risk ilma kasuliku mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel kasutada kõrge verereõhu raviks välja arvatud erandjuhtumitel, kui muud ravi ei saa kasutada.

Selle kombinatsiooniga ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid läbi viidud, mistõttu ei tohiks Sprimeo HCT'd kasutada raseduse esimesel trimestril või rasedust planeerivatel naistel ning see on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele ravile. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb Sprimeo HCT kasutamine lõpetada niipea kui võimalik.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen eritub rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktiooni.

Sprimeo HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Sprimeo HCT'd kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. On ebatõenäoline, et Sprimeo HCT avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb mees pidada, et antihüpertensiivse ravi ajal võib mõnikord esineda peeringlust või uimasust.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Aliskireeni/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Sprimeo HCT ohutust on hinnatud üheksas kliinilises uuringus, kus osales üle 3900 patsiendi, kellest enam kui 700 said ravi 6 kuu ja 190 ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei olnud seotud soo, vanuse, kehamassi indeksi, rassi ega etnilise kuuluvusega. Annuste kuni 300 mg/25 mg kasutamisel oli Sprimeo HCT kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldjuhul olnud kerged ja mööduvad ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem Sprimeo HCT puhul märgatud kõrvaltoime on kõhulahtisus. Sprimeo HCT koostisosade (aliskireen ja hüdroklorotiasiid) varem teatatud ja vastavate koostisosade peatükkides loetletud kõrvaltoimed võivad esineda ka Sprimeo HCT puhul.

Allpool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Kõhulahtisus

*Kõhulahtisus:* Kõhulahtisus on aliskireeni annusega seotud kõrvaltoime. Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli Sprimeo HCT'ga ravitud patsientidel kõhulahtisuse esinemissagedus 1,3% võrreldes aliskireeniga 1,4% või 1,9% hüdroklorotiasiidiga ravitud patsientidel.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Suures platseebokontrollitud kliinilises uuringus paljudel patsientidel peaaegu tasakaalustatud aliskireeni (150 mg või 300 mg) ja hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) vastupidised toimed seerumi kaaliumisisaldusele. Teistel patsientidel võib olla ülekaalus üks või teine toime. Riskigrupi patsientidel tuleb regulaarselt sobivate intervallide järel määrata seerumi kaaliumisisaldust, et avastada võimalikud elektrolüütide tasakaaluhäired (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Teised eelnevalt kumbagi komponendi puhul kirjeldatud kõrvaltoimed võivad ilmned ka Sprimeo HCT kasutamisel, isegi kui neid ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

### Aliskireen

Ravi puhul aliskireeniga annuses kuni 300 mg oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldiselt olnud kerged ja mööduva iseloomuga ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus

Aliskireeni teadaolevad kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis, kasutades sama klassifikatsiooni nagu fikseeritud kombinatsiooni puhul eelnevalt kirjeldatud.

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage:	Peapööritus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Kõhulahtisus
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv:	Ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	Lööve, tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonid
Harv:	Angioödeem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage:	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Aeg-ajalt:	Perifeerne ödeem
<b>Uuringud</b>	
Sage:	Hüperkaleemia
Harv:	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus
Harv:	Kreatiini sisalduse suurenemine veres

Ravi ajal aliskireeniga on esinenud angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone. Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Ülitundlikkusreaktsioonidest on teatatud ka turustamisjärgselt.

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgselt on teatatud artralgia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

*Hemoglobiin ja hematokrit:* Tähdeldati hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheldatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu ACE inhibiitorid ja ARB-id.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4). Samuti on teatatud perifeerse ödeemi juhtudest, kreatiniini sisalduse suurenemisest veres ja tõsistest nahakõrvaltoimetest, sealhulgas toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonidest.

Ravimil on müügiluba lõppenud

### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on palju aastaid laialdaselt välja kirjutatud, sageli suuremates annustes kui need, mida sisaldab Sprimeo HCT. Järgnevad kõrvaltoimed on kirjeldatud patsientidel, keda on ravitud ainult tiasiididureetikumidega, sealhulgas hüdroklorotiasiidiga:

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv:	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga
Väga harv:	Agranulotsütoos, luuüdi depressioon, hemolüütiline aneemia, leukopeenia
Teadmata:	Aplastiline aneemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv:	Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage:	Hüpokaleemia
Sage:	Hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia
Harv:	Hüperkaltseemia, hüperglükeemia, diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine
Väga harv:	Hüpokloreemiline alkaloos
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Harv:	Depressioon, unehäired
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Harv:	Pearinglus, peavalu, paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv:	Nägemishäired
Teadmata:	Äge suletud nurga glaukoom
<b>Südame häired</b>	
Harv:	Südame rütmihäired
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage:	Ortostaatiline hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga harv:	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Söögiisu vähenemine, kerge iiveldus ja oksendamine
Harv:	Ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Väga harv:	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv:	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage:	Urtikaaria ja teised lööbevormid
Harv:	Valgustundlikkusreaktsioon
Väga harv:	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine, nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekrolüüs
Teadmata:	Multiformne erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Teadmata:	Lihasspasm
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata:	Neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Sage:	Impotentsus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Teadmata:	Asteenia, pürektsia
<b>Uuringud</b>	
Väga sage:	Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Harv:	Glükosuuria

## 4.9 Üleannustamine

Spriemo HCT üleannustamise ravi kohta andmed puuduvad. Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigsest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooniga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega. Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Reniini inhibiitori (aliskireen) kombinatsioonid diureetikumidega (hüdroklorotiasiid), ATC-kood: C09XA52

Spriemo HCT sisaldab kahe antihüpertensiivse ravimi kombinatsiooni, et langetada vererõhku arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite ja hüdroklorotiasiid tiasiiddiureetikumide klassi. Teineteist täiendava toimemehhanismiga ravimite kombineerimine tagab aditiivse antihüpertensiivse toime, langetades vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

#### Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen RAAS'i aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS'i inhibeerivad ained (angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorse suurenemist, väheneb hüpertensioonilistel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Samast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Plasma reniini aktiivsusele avaldatavate toimete kliiniline tähendus on praegu teadmata.

Hüpertensioonilistel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Vererõhku langetav toime püsis pikaajalise ravi käigus (12 kuud) ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ega etnilisest kuuluvusest.

Läbi on viidud kombinatsioonravi uuringud, kus aliskireen lisati diureetikumile hüdroklorotiasiidile, kaltsiumikanali blokaatorile amlodipiinile ja beeta-blokaatorile atenoolile. Need kombinatsioonid olid efektiivsed ja hästi talutavad.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsusuuringus 901-I essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil ( $\geq 65$  aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal ( $\geq 65$  aastased) ja väga eakal (30%  $\geq 75$  aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kastamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpoteensiooni esinemist ega toimet pulsisagedusele. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järk-järgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamiste kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavatel patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpoteensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või  $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisega standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Esialgset uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,09 platseebo kasuks (95% Usaldusintervall: 0,97, 1,22, 2-poolne  $p=0,17$ ). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul tõsiste kõrvaltoimete esinemise tõusu, neerukõrvaltoimed (4,7% vs. 3,3%), hüperkaleemia (36,9% vs. 27,1%), hüpoteensioon (18,4% vs. 14,6%) ja rabandus (2,7% vs. 2,0%). Mittefataalset rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses torukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.



### Aliskireen/hüdroklorotiasiid

Kliinilistes uuringutes on Primeo HCT'd üks kord päevas saanud üle 3900 hüpertensiooniga patsiendi.

Hüpertensiivsetel patsientidel viis Primeo HCT üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. Antihüpertensiivne toime avaldub suurel määral ühe nädala jooksul ning maksimaalne toime saabub üldjuhul 4 nädala jooksul. Vererõhku langetav toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ega etnilisest kuuluvusest. Kombinatsiooni ühekordse annuse antihüpertensiivne toime püsis 24 tundi. Pärast aliskireenravi (aliskireen koos hüdroklorotiasiidiga või ilma) lõpetamist taastusid vererõhu algväärtused järk-järgult (3...4 nädala jooksul) ilma tagasilöögiefektita.

Primeo HCT'd uuriti platseebokontrollitud uuringus, kus osales 2762 hüpertensiivset patsienti diastoolse vererõhuga  $\geq 95$  mmHg ja  $< 110$  mmHg (keskmine vererõhu algväärtus 153,6/99,2 mmHg). Selles uuringus viis Primeo HCT annustes 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg (süstoolse/diastoolse) vererõhu annusest sõltuva languseni vastavalt 17,6/11,9 mmHg kuni 21,2/14,3 mmHg võrra platseeboga võrreldes (7,5/6,9 mmHg). Nende kombineeritud annuste puhul oli vererõhu langus oluliselt suurem kui aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi vastavate annuste eraldi manustamisel. Aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon neutraliseeris hüdroklorotiasiidi poolt põhjustatud plasma reniini aktiivsuse reaktiivse suurenemise.

Manustatuna märkimisväärselt kõrgeenenud vererõhuga hüpertensiivsetele patsientidele (süstoolne vererõhk  $\geq 160$  mmHg ja/või diastoolne vererõhk  $\geq 100$  mmHg), oli Primeo HCT monoterapiast tiitrimata manustatud annuste 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg süstoolset/diastoolset vererõhku langetav toime oluliselt suurem ( $< 140/90$  mmHg) kui vastavate monoterapiate puhul. Nendel patsientidel viis Primeo HCT annustes 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg süstoolse/diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni 20,6/12,4 mmHg kuni 24,8/14,5 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui vastavate monoterapiate puhul. Kombinatsioonravi ohutus oli sarnane vastavate monoterapiatega hoolimata hüpertensiooni raskusest või täiendava kardiovaskulaarse riski olemasolust või puudumisest. Kombinatsioonravi puhul esines hüpotensiooni ja sellega seotud kõrvaltoimeid aeg-ajalt, nende esinemissagedus ei olnud suurenenud eakatel patsientidel.

Uuringus 880 randomiseeritud patsiendiga, kes ei olnud aliskireeniga annuses 300 mg saavutanud piisavat ravivastust, viis aliskireeni/hüdroklorotiasiidi 300 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamine süstoolse/diastoolse vererõhu languseni 15,8/11,0 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui aliskireeni 300 mg monoterapia puhul. Uuringus 722 randomiseeritud patsiendiga, kes ei olnud hüdroklorotiasiidiga annuses 25 mg saavutanud piisavat ravivastust, viis aliskireeni/hüdroklorotiasiidi 300 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamine süstoolse/diastoolse vererõhu languseni 16,78/10,7 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui hüdroklorotiasiidi 25 mg monoterapia puhul.

Ühes teises kliinilises uuringus hinnati Primeo HCT efektiivsust ja ohutust ka 489 ülekaalulisel hüpertensiivsel patsiendil, kes ei saavutanud piisavat ravivastust 25 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel (süstoolse/diastoolse vererõhu algväärtus 149,4/96,8 mmHg). Selles raskesti ravitavas populatsioonis viis Primeo HCT (süstoolse/diastoolse) vererõhu languseni 15,8/11,9 mmHg võrra; vastavad väärtused olid 15,4/11,3 mmHg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi, 13,6/10,3 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi ja 8,6/7,9 mmHg hüdroklorotiasiidi monoterapia puhul. Ohutus oli sarnane hüdroklorotiasiidi monoterapiaga.

Uuringus, kus osales 183 raske hüpertensiooniga (keskmine istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk  $\geq 105$  ja  $< 120$  mmHg) randomiseeritud patsienti, oli aliskireenravi koos vabalt valitud 25 mg hüdroklorotiasiidi lisamisega vererõhu langetamisel ohutu ja efektiivne.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Aliskireen

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2..3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab  $C_{max}$  ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

#### Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

#### Metabolism ja eliminatsioon

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (suukaudse radioaktiivse annuse eritumine = 91%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseerub. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

#### Lineaarsus

Aliskireeni ekspositsioon suurenes veidi enam kui proportsionaalselt annusega. Pärast ühekordse annuse manustamist vahemikus 75...600 mg viib annuse kahekordistamine AUC ja  $C_{max}$  väärtuste suurenemiseni vastavalt umbes 2,3 ja 2,6 korda. Mehhanism, mille tõttu ekspositsioon ei suurene proportsionaalselt annusega, ei ole kindlaks tehtud. Võimalik mehhanism on transportsüsteemide küllastumine imendumiskohas või hepatobiliaarsel eritumisteel.

### Hüdroklorotiasiid

#### Imendumine

Suukaudse annuse manustamise järgselt on hüdroklorotiasiidi imendumine kiire ( $T_{max}$  umbes 2 tundi). Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmine AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

#### Jaotumine

Jaotusruumala on 4..8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu kolm korda suurem kui plasmas.

#### Metabolism ja eliminatsioon

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaaalses eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

### Aliskireen/hüdroklorotiasiid

Pärast Sprimeo HCT tablettide suukaudset manustamist on keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg 1 tunni jooksul aliskireeni ja 2,5 tundi hüdroklorotiasiidi puhul.

Primeo HCT imendumise kiirus ja ulatus on ekvivalentsed aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi biosaadavusega nende manustamisel monoterapiana. Toidu mõju oli sarnane Primeo HCT ja üksikkomponentide manustamisel.

#### Patsientide erirühmad

Primeo HCT on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel hoolimata soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Kerge kuni keskmise raskusega maksahaigus ei mõjuta oluliselt aliskireeni farmakokineetikat. Seetõttu ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja Primeo HCT algannust muuta. Puuduvad andmed Primeo HCT'ga ravitud raske maksakahjustusega patsientide kohta. Primeo HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist. Primeo HCT on vastunäidustatud anuuria või raske neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ja Primeo HCT samaaegne kasutamine koos ARB-ide või ACE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3). Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas ( $C_{\max}$  vähem kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Eakatel patsientidel ei ole vaja Primeo HCT algannust muuta. Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Puuduvad lastelt saadud farmakokineetilised andmed.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Aliskireeni farmakoloogilise ohutuse uuringutes ei ilmnenud ebasoodsaid toimeid kesknärvisüsteemile, respiratoorsele või kardiovaskulaarsele funktsioonile. Kroonilise toksilisuse loomkatsetest saadud andmed olid kooskõlas teadaoleva paikse ärritava toimega või aliskireeni oodatavate farmakoloogiliste toimetega. Aliskireeni kartsinogeenset potentsiaali ei leitud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil ei olnud mutageenset, embrüofetaal-toksilist ega teratogeenset toimet. Puudus mõju fertiilsusele, pre- ja postnataalsele arengule rottidel.

Prekliinilised hindamised, et toetada hüdroklorotiasiidi manustamist inimestele, hõlmasid *in vitro* genotoksilisuse uuringuid ning reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid närilistel. Hüdroklorotiasiidi kohta on saadud ulatuslikke andmeid, mida kajastatakse vastavates lõikudes.

2 ja 13 nädalat kestnud toksilisuse uuringutes täheldatud leiud ühtisid eelnevalt aliskireeni või hüdroklorotiasiidi monoterapiat puhul täheldatuga. Puudusid uued või ettenägemata leiud, mis omaksid tähtsust inimeste puhul. 13-nädalases toksilisuse uuringus rottidel täheldati neerupealiste glomerulaartsooni rakkude suurenenud vakuolitsiooni. Seda leidu täheldati hüdroklorotiasiidiga ravitud loomadel, kuid mitte ainult aliskireeni või platseebot saanud loomadel. Puuduvad andmed selle kohta, et see leid oleks olnud enam väljendunud aliskireeni/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasutamisel, kuna see avaldus kõikidel loomadel vaid minimaalse raskusega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Laktoosmonohüdraat  
Nisutärklis  
Povidoon  
Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Talk

#### Tableti kate:

Talk  
Hüpromelloos  
Makrogool  
Titaandioksiid (E171)  
Punane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

24 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PA/Alu/PVC-Alu blistrid:

Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50 või 56 tabletiga.

Multipakendid 90, 98 või 280 tabletiga.

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE)-Alu blistrid:

Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 või 98 tabletiga.

Üksikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 56 x 1 tabletiga.

Multipakendid 280 tabletiga.

Multipakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 98 x 1 tabletiga.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/041-060

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

23.06.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Primeo HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiained: Iga tablett sisaldab 50 mg laktoosmonohüdraati ja 24,5 mg nisutärklist.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Helekollane, kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele poolele on pressitud „CVV” ja teisele „NVR”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

Primeo HCT on näidustatud patsientidele, kellel aliskireen või hüdroklorotiasiid üksinda kasutatuna ei taga piisavat vererõhu langust.

Primeo HCT on näidustatud asendusravina patsientidele, kellel samaaegselt manustatud aliskireen ja hüdroklorotiasiid tagavad piisava vererõhu languse samades nagu kombinatsioonpreparaadis sisalduvates annustes.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Primeo HCT soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. Primeo HCT'd võetakse koos kerge einega üks kord päevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Primeo HCT'd ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Antihüpertensiivne toime avaldub suurel määral ühe nädala jooksul ning maksimaalset toimet täheldatakse üldjuhul 4 nädala jooksul.

Annustamine patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat kontrolli aliskireeni või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga

Enne fikseeritud kombinatsioonile üleminekut võib olla soovitatav mõlema komponendi annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Primeo HCT 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitud ainult 300 mg aliskireeni või 25 mg hüdroklorotiasiidiga või Primeo HCT 300 mg/12,5 mg või Primeo HCT 150 mg/25 mg-ga.

Kui vererõhk ei ole langenud pärast 2...4 nädalat kestnud ravi, võib annust suurendada kuni Sprimeo HCT maksimaalse annuseni 300 mg/25 mg ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda vastavalt patsiendi kliinilisele ravivastusele.

#### Annustamine asendusravina

Et ravimi manustamine oleks mugav, võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena saavad patsiendid üle viia Sprimeo HCT fikseeritud kombinatsioonitabletile, mis sisaldab neid ravimeid samades annustes.

#### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Sprimeo HCT vastunäidustatud anuuriaga patsientidel ja raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sprimeo HCT samaaegne kasutamine koos angiotensiin II retseptori blokaatorite (ARB) või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2). Sprimeo HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

#### Lapsed

Sprimeo HCT'd ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) või teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Anuuria.
- Raske neerukahjustus (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.
- Raske maksakahjustus.
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, sünkoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitori) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamisega soovitatav.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3).

##### Südamepuudulikkus

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (NYHA) klass III-IV). Väheste kliiniliste efektiivsus- ja ohutusandmete tõttu tuleb Sprimeo HCT'd kasutada ettevaatusega südamepuudulikkusega patsientidel.

##### Angioödeem

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo, huulte, kõri ja/või keele turse).

Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), aga eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Angioödeemi tekkimisel tuleb Sprimeo HCT kasutamine kohe lõpetada ning alustada sobivat ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Keele, glotise või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

##### Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga patsiendid

Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga, näiteks suurtes annustes diureetikume saavatel patsientidel võib pärast Sprimeo HCT-ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Sprimeo HCT'd tohib kasutada alles pärast olemasoleva naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahu korrigeerimist.

##### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Ravi Sprimeo HCT'ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Sprimeo HCT kasutamine katkestada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni. Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia, võib samaaegne ravi aliskireeniga vähendada diureetikumist põhjustatud hüpokaleemia teket. Hüpokaleemia risk on suurem patsientidel, kellel esineb maksatsirroos, kiire diurees, kes ei saa suu kaudu piisavalt elektrolüüte ja kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).



Vastupidiselt on turuletulekujärgselt aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloremilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Sprimeo HCT'ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Puuduvad tõendid selle kohta, et Sprimeo HCT vähendaks või hoiaks ära diureetikumist põhjustatud hüponatreemia tekke. Kloriidipuudus on üldiselt kerge ning ei vaja tavaliselt ravi.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Sprimeo HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Sprimeo HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Sprimeo HCT'd kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, sealhulgas kaaliumi, kreatiniini ja kusihaige taseme perioodiline jälgimine. Sprimeo HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustuse või anuuriaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Annust ei ole vaja muuta kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (GFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Puudub kogemus Sprimeo HCT manustamisega patsientidele, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine.

Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega, tuleb ka aliskireeni manustamisega olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüповoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

### Maksakahjustus

Tiasiide tuleb ettevaatusega kasutada maksafunktsiooni häire või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, sest vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad esile kutsuda maksakooma. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientide korral ei ole vaja algannust muuta. Sprimeo HCT kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega patsientide korral andmed puuduvad. Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Sprimeo HCT vastunäidustatud raske maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Puudub Sprimeo HCT kasutamise kliiniline kogemus maksakahjustusega patsientidel.

### Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli 200 mg manustamine koos 300 mg aliskireeniga või 240 mg verapamiiliga viis vastavalt aliskireeni AUC 76% või 97% suurenemiseni. Seetõttu tuleb aliskireeni ja P-gp keskmise tugevusega inhibiitorite, nagu ketokonasool või verapamiil samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

### Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema patsientide ravimisel, kellel esineb aordi- või mitraalstenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

### Neeruarteri stenoos ja renovaskulaarne hüpertensioon

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Sprimeo HCT kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel suurenenud risk ägeda neerupuudulikkuse ja neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuseid. Sprimeo HCT kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga patsientidel (vt lõik 4.3).

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Sprimeo HCT vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral (vt lõik 4.3). Hüdroklorotiasiidi toimel võib suurened kusihappe sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Sprimeo HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Sprimeo HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüroidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Sprimeo HCT ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

### Üldine

Tugeva ja püsiva kõhulahtisuse korral tuleb ravi Sprimeo HCT'ga lõpetada.

Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad tekkida suurema tõenäosusega allergia ja bronhiaalastmaga patsientidel.

### Abiained

Sprimeo HCT sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohiks seda ravimit kasutada.

Sprimeo HCT sisaldab nisutärklist. Sobib tsöliaakiahaigetele. Nisuallergiaga patsiendid (erinev tsöliaakiast) ei tohi seda ravimit võtta.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teave Sprimeo HCT koostoimete kohta

*Seerumi kaaliumitaset mõjutavad ravimid:* Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendavat toimet nõrgendab aliskireeni kaaliumisäästev toime. Samas tugevdavad hüdroklorotiasiidi seerumi kaaliumisisaldust vähendavat toimet teised ravimid, mis on seotud kaaliumi kaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, kortikosteroidid, lahtistid, adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaadid). Vastupidiselt võib samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVAdega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) suurendada kaaliumisisaldust seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Ravimid, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused:* Regulaarset seerumi kaaliumisisalduse jälgimist soovitatakse juhul, kui Sprimeo HCT'd manustatakse koos ravimitega, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid).

*Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhape ja mitteselektiivsed MSPVA'd:* Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. MSPVA'd võivad samuti nõrgendada hüdroklorotiasiidi diureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi ning MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab Sprimeo HCT kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

*Teised antihüpertensiivsed ravimid:* Sprimeo HCT hüpertensioonivastane toime võib suurenda teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegsel kasutamisel.

#### Täiendav informatsioon aliskireeni koostoimete kohta

Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, fenofibraat, pioglitason, allopurinool, isosorbüüd-5-mononitrat, digoksiin, metformiin, amlodipiin, atorvastatiin, tsimetidiin ja hüdroklorotiasiid. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei ole vaja muuta aliskireeni või nende samaaegselt manustatavate ravimite annust.

*P-glükoproteiiniga seotud koostoimed:* Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni soolde imendumises ja sapi erituses. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust umbes 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka kudede võimet erinevate substraatide omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada koe/plasma kontsentratsiooni suhet. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimisest astmest.

*Tugevad P-gp inhibiitorid:* Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C<sub>max</sub> umbes 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Kasv võib olla kõrgem suuremate aliskireeni annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid:* Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimel peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiresse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

*P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid:* Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Koos atorvastatiiniga (80 mg) manustamisel suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni seisundi AUC ja  $C_{max}$  50%.

*Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid:* Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraatide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlagaga).

*Greipfruudi mahl:* Greipfruudi mahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja  $C_{max}$  väärtuste languseni. Greipfruudi tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis aliskireeni AUC 61% vähenemiseni ja koos 300 mg aliskireeniga AUC 38% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudi mahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudi mahla koos Sprimeo HCT'ga tarvitada.

*Furosemiid:* Kui aliskireeni manustati koos furosemiidiga, vähenesid furosemiidi AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 28% ja 49%. Seetõttu on furosemiidravi alustamisel ja annuse kohandamisel soovitatav jälgida ravimi toimet, et vältida liiga väikese annuse kasutamist vedeliku ülekoormuse kliinilistes situatsioonides.

*Varfariin:* Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole uuritud.

*Koostoimed toiduga:* Suure rasvasisaldusega toit on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist.

Täiendav informatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta  
Samaaegsel manustamisel võib järgmistel ravimitel olla koostoimeid tiasiiddiureetikumidega:

*Liitium:* Tiasiidide toimel väheneb liitiumi renaalne kliirens, seetõttu võib hüdroklorotiasiidi manustamisel suurenda liitiumimürgistuse oht. Liitiumi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, soovitatakse samaaegse manustamise ajal hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

*Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke:* Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda *torsades de pointes'* tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

*Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid:* Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsivastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.

*Pressoorsed amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin):* Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.

*Digoksiin või teised digitaalse glükosiidid:* Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad kõrvaltoimena soodustada digitaalsest põhjustatud südame rütmihäirete teket.

*D-vitamiin ja kaltsiumisoolad:* Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüroidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.

*Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid):* Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4). Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

*Beeta-blokaatorid ja diasoksiid:* Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.

*Podagra raviks kasutatavad preparaadid:* Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

*Antikolinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid:* Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurened seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.

*Amantadiin:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvaotimete riski.

*Ioonvahetusvaigud:* Kolestüramiin või kolestipool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinimumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.

*Tsütotoksilised ravimid:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfaamid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.

*Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid:* Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada lihasrelaksantide, näiteks kuraare derivaatide toimet.

*Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained:* Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.

*Metüüldopa:* Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.

*Joodi sisaldavad kontrastained:* Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireen teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarengute ja vastsündinu surmaga, kui neid kasutatakse raseduse teisel ja kolmandal trimestril. Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduseaegsete tursete, raseduseaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk ilma kasuliku mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel kasutada kõrge verereõhu raviks välja arvatud erandjuhtumitel, kui muud ravi ei saa kasutada.

Selle kombinatsiooniga ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid läbi viidud, mistõttu ei tohiks Sprimeo HCT'd kasutada raseduse esimesel trimestril või rasedust planeerivate naistel ning see on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele ravile. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb Sprimeo HCT kasutamine lõpetada niipea kui võimalik.

### Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen eritub rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktiooni.

Sprimeo HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Sprimeo HCT'd kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. On ebatõenäoline, et Sprimeo HCT avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et antihüpertensiivse ravi ajal võib mõnikord esineda pearinglust või uimasust.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Aliskireeni/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Sprimeo HCT ohutust on hinnatud üheksas kliinilises uuringus, kus osales üle 3900 patsiendi, kellest enam kui 700 said ravi 6 kuu ja 190 ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei olnud seotud soo, vanuse, kehamassi indeksi, rassi ega etnilise kuuluvusega. Annuste kuni 300 mg/25 mg kasutamisel oli Sprimeo HCT kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldjuhul olnud kerged ja mööduvad ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem Sprimeo HCT puhul märgatud kõrvaltoime on kõhulahtisus. Sprimeo HCT koostisosade (aliskireen ja hüdroklorotiasiid) varem teatatud ja vastavate koostisosade peatükkides loetletud kõrvaltoimed võivad esineda ka Sprimeo HCT puhul.

Allpool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Kõhulahtisus

*Kõhulahtisus:* Kõhulahtisus on aliskireeni annusega seotud kõrvaltoime. Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli Sprimeo HCT'ga ravitud patsientidel kõhulahtisuse esinemissagedus 1,3% võrreldes aliskireeniga 1,4% või 1,9% hüdroklorotiasiidiga ravitud patsientidel.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Suures platseebokontrollitud kliinilises uuringus paljudel patsientidel peaaegu tasakaalustusid aliskireeni (150 mg või 300 mg) ja hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) vastupidised toimed seerumi kaaliumisisaldusele. Teistel patsientidel võib olla ülekaalus üks või teine toime. Riskigrupi patsientidel tuleb regulaarselt sobivate intervallide järel määrata seerumi kaaliumisisaldust, et avastada võimalikud elektrolüütide tasakaaluhäired (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Teised eelnevalt kumbagi komponendi puhul kirjeldatud kõrvaltoimed võivad ilmuda ka Sprimeo HCT kasutamisel, isegi kui neid ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

#### Aliskireen

Ravi puhul aliskireeniga annuses kuni 300 mg oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldiselt olnud kerged ja mööduva iseloomuga ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus

Aliskireeni teadaolevad kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis, kasutades sama klassifikatsiooni nagu fikseeritud kombinatsiooni puhul eelnevalt kirjeldatud.

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage:	Peapööritus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Kõhulahtisus
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv:	Ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	Lööve, tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonid
Harv:	Angioödeem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage:	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Aeg-ajalt:	Perifeerne ödeem
<b>Uuringud</b>	
Sage:	Hüperkaleemia
Harv:	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus
Harv:	Kreatiini sisalduse suurenemine veres

Ravi ajal aliskireeniga on esinenud angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone. Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.



Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Ülitundlikkusreaktsioonidest on teatatud ka turustamisjärgselt.

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgselt on teatatud artralgia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

*Hemoglobiin ja hematokrit:* Täheldati hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheldatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB-id.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4). Samuti on teatatud perifeerse ödeemi juhtudest, kreatiniini sisalduse suurenemisest veres ja tõsistest nahakõrvaltoimetest, sealhulgas toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonidest.

### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on palju aastaid laialdaselt välja kirjutatud, sageli suuremates annustes kui need, mida sisaldab Sprimeo HCT. Järgnevad kõrvaltoimed on kirjeldatud patsientidel, keda on ravitud ainult tiasiididureetikumidega, sealhulgas hüdroklorotiasiidiga:

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv:	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga
Väga harv:	Agranulotsütoos, lüüdi depressioon, hemolüütiline aneemia, leukopeenia
Teadmata:	Aplastiline aneemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv:	Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage:	Hüpokaleemia
Sage:	Hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia
Harv:	Hüperkaltseemia, hüperglükeemia, diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine
Väga harv:	Hüpokloreemiline alkaloos
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Harv:	Depressioon, unehäired
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Harv:	Pearinglus, peavalu, paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv:	Nägemishäired
Teadmata:	Äge suletud nurga glaukoom
<b>Südame häired</b>	
Harv:	Südame rütmihäired
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage:	Ortostaatiline hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga harv:	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Söögiisu vähenemine, kerge iiveldus ja oksendamine
Harv:	Ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Väga harv:	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv:	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage:	Urtikaaria ja teised lööbevormid
Harv:	Valgustundlikkusreaktsioon
Väga harv:	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine, nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekrolüüs
Teadmata:	Multiformne erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Teadmata:	Lihasspasm
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata:	Neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Sage:	Impotentsus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Teadmata:	Asteenia, pürektsia
<b>Uuringud</b>	
Väga sage:	Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Harv:	Glükosuuria

## 4.9 Üleannustamine

Spriemo HCT üleannustamise ravi kohta andmed puuduvad. Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigsest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooniga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega. Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Reniini inhibiitori (aliskireen) kombinatsioonid diureetikumidega (hüdroklorotiasiid), ATC-kood: C09XA52

Spriemo HCT sisaldab kahe antihüpertensiivse ravimi kombinatsiooni, et langetada vererõhku arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite ja hüdroklorotiasiid tiasiiddiureetikumide klassi. Teineteist täiendava toimemehhanismiga ravimite kombineerimine tagab aditiivse antihüpertensiivse toime, langetades vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

#### Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen RAAS'i aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS'i inhibeerivad ained (angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorse suurenemist, väheneb hüpertensioonilistel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Samast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Plasma reniini aktiivsusele avaldatavate toimete kliiniline tähendus on praegu teadmata.

Hüpertensioonilistel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Vererõhku langetav toime püsis pikaajalise ravi käigus (12 kuud) ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ega etnilisest kuuluvusest.

Läbi on viidud kombinatsioonravi uuringud, kus aliskireen lisati diureetikumile hüdroklorotiasiidile, kaltsiumikanali blokaatorile amlodipiinile ja beeta-blokaatorile atenoolile. Need kombinatsioonid olid efektiivsed ja hästi talutavad.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsuuringus 901-I essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil ( $\geq 65$  aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal ( $\geq 65$  aastased) ja väga eakal (30%  $\geq 75$  aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kastamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist ega toimet pulsisagedusele. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järk-järgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamiste kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavatel patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või  $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Esialgset uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,09 platseebo kasuks (95% Usaldusintervall: 0,97, 1,22, 2-poolne  $p=0,17$ ). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul tõsiste kõrvaltoimete esinemise tõusu, neerukõrvaltoimed (4,7% vs. 3,3%), hüperkaleemia (36,9% vs. 27,1%), hüpotensioon (18,4% vs. 14,6%) ja rabandus (2,7% vs. 2,0%). Mittefataalset rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses torukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

### Aliskireen/hüdroklorotiasiid

Kliinilistes uuringutes on Sprimeo HCT'd üks kord päevas saanud üle 3900 hüpertensiooniga patsiendi.

Hüpertensiivsetel patsientidel viis Sprimeo HCT üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. Antihüpertensiivne toime avaldub suurel määral ühe nädala jooksul ning maksimaalne toime saabub üldjuhul 4 nädala jooksul. Vererõhku langetav toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ega etnilisest kuuluvusest. Kombinatsiooni ühekordse annuse antihüpertensiivne toime püsis 24 tundi. Pärast aliskireenravi (aliskireen koos hüdroklorotiasiidiga või ilma) lõpetamist taastusid vererõhu algväärtused järk-järgult (3...4 nädala jooksul) ilma tagasilöögiefektita.

Sprimeo HCT'd uuriti platseebokontrollitud uuringus, kus osales 2762 hüpertensiivset patsienti diastoolse vererõhuga  $\geq 95$  mmHg ja  $< 110$  mmHg (keskmine vererõhu algväärtus 153,6/99,2 mmHg). Selles uuringus viis Sprimeo HCT annustes 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg (süstoolse/diastoolse) vererõhu annusest sõltuva languseni vastavalt 17,6/11,9 mmHg kuni 21,2/14,3 mmHg võrra platseeboga võrreldes (7,5/6,9 mmHg). Nende kombineeritud annuste puhul oli vererõhu langus oluliselt suurem kui aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi vastavate annuste eraldi manustamisel. Aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon neutraliseeris hüdroklorotiasiidi poolt põhjustatud plasma reniini aktiivsuse reaktiivse suurenemise.

Manustatuna märkimisväärselt kõrgeenenud vererõhuga hüpertensiivsetele patsientidele (süstoolne vererõhk  $\geq 160$  mmHg ja/või diastoolne vererõhk  $\geq 100$  mmHg), oli Sprimeo HCT monoterapiast tiitrimata manustatud annuste 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg süstoolset/diastoolset vererõhku langetav toime oluliselt suurem ( $< 140/90$  mmHg) kui vastavate monoterapiate puhul. Nendel patsientidel viis Sprimeo HCT annustes 150 mg/12,5 mg kuni 300 mg/25 mg süstoolse/diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni 20,6/12,4 mmHg kuni 24,8/14,5 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui vastavate monoterapiate puhul. Kombinatsioonravi ohutus oli sarnane vastavate monoterapiatega hoolimata hüpertensiooni raskusest või täiendava kardiovaskulaarse riski olemasolust või puudumisest. Kombinatsioonravi puhul esines hüpotensiooni ja sellega seotud kõrvaltoimeid aeg-ajalt, nende esinemissagedus ei olnud suurenenud eakatel patsientidel.

Uuringus 880 randomiseeritud patsiendiga, kes ei olnud aliskireeniga annuses 300 mg saavutanud piisavat ravivastust, viis aliskireeni/hüdroklorotiasiidi 300 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamine süstoolse/diastoolse vererõhu languseni 15,8/11,0 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui aliskireeni 300 mg monoterapiaga puhul. Uuringus 722 randomiseeritud patsiendiga, kes ei olnud hüdroklorotiasiidiga annuses 25 mg saavutanud piisavat ravivastust, viis aliskireeni/hüdroklorotiasiidi 300 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamine süstoolse/diastoolse vererõhu languseni 16,78/10,7 mmHg võrra, mis oli oluliselt suurem kui hüdroklorotiasiidi 25 mg monoterapiaga puhul.

Ühes teises kliinilises uuringus hinnati Sprimeo HCT efektiivsust ja ohutust ka 489 ülekaalulisel hüpertensiivsel patsiendil, kes ei saavutanud piisavat ravivastust 25 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel (süstoolse/diastoolse vererõhu algväärtus 149,4/96,8 mmHg). Selles raskesti ravitavas populatsioonis viis Sprimeo HCT (süstoolse/diastoolse) vererõhu languseni 15,8/11,9 mmHg võrra; vastavad väärtused olid 15,4/11,3 mmHg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi, 13,6/10,3 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi ja 8,6/7,9 mmHg hüdroklorotiasiidi monoterapiaga puhul. Ohutus oli sarnane hüdroklorotiasiidi monoterapiaga.

Uuringus, kus osales 183 raske hüpertensiooniga (keskmine istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk  $\geq 105$  ja  $< 120$  mmHg) randomiseeritud patsienti, oli aliskireenravi koos vabalt valitud 25 mg hüdroklorotiasiidi lisamisega vererõhu langetamisel ohutu ja efektiivne.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Aliskireen

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2..3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab  $C_{max}$  ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

#### Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

#### Metabolism ja eliminatsioon

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (suukaudse radioaktiivse annuse eritumine = 91%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseerub. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

#### Lineaarsus

Aliskireeni ekspositsioon suurenes veidi enam kui proportsionaalselt annusega. Pärast ühekordse annuse manustamist vahemikus 75...600 mg viib annuse kahekordistamine AUC ja  $C_{max}$  väärtuste suurenemiseni vastavalt umbes 2,3 ja 2,6 korda. Mehhanism, mille tõttu ekspositsioon ei suurene proportsionaalselt annusega, ei ole kindlaks tehtud. Võimalik mehhanism on transportsüsteemide küllastumine imendumiskohas või hepatobiliaarsel eritumisteel.

#### Hüdroklorotiasiid

##### Imendumine

Suukaudse annuse manustamise järgselt on hüdroklorotiasiidi imendumine kiire ( $T_{max}$  umbes 2 tundi). Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

##### Jaotumine

Jaotusruumala on 4..8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu kolm korda suurem kui plasmas.

##### Metabolism ja eliminatsioon

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaaalses eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

### Aliskireen/hüdroklorotiasiid

Pärast Sprimeo HCT tablettide suukaudset manustamist on keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg 1 tunni jooksul aliskireeni ja 2,5 tundi hüdroklorotiasiidi puhul.

Sprimeo HCT imendumise kiirus ja ulatus on ekvivalentsed aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi biosaadavusega nende manustamisel monoterapiana. Toidu mõju oli sarnane Sprimeo HCT ja üksikkomponentide manustamisel.

### Patsientide erirühmad

Sprimeo HCT on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel hoolimata soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Kerge kuni keskmise raskusega maksahaigus ei mõjuta oluliselt aliskireeni farmakokineetikat. Seetõttu ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja Sprimeo HCT algannust muuta. Puuduvad andmed Sprimeo HCT'ga ravitud raske maksakahjustusega patsientide kohta. Sprimeo HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist. Sprimeo HCT on vastunäidustatud anuuria või raske neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ja Sprimeo HCT samaaegne kasutamine koos ARB-ide või ACE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3). Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas ( $C_{max}$  vähenes kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Eakatel patsientidel ei ole vaja Sprimeo HCT algannust muuta. Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Puuduvad lastelt saadud farmakokineetilised andmed.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Aliskireeni farmakoloogilise ohutuse uuringutes ei ilmnenud ebasoodsaid toimeid kesknärvisüsteemile, respiratoorsele või kardiovaskulaarsele funktsioonile. Kroonilise toksilisuse loomkatsetest saadud andmed olid kooskõlas teadaoleva paikse ärritava toimega või aliskireeni oodatavate farmakoloogiliste toimetega. Aliskireeni kartsinogeenset potentsiaali ei leitud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil ei olnud mutageenset, embrüofetaal-toksilist ega teratogeenset toimet. Puudus mõju fertiilsusele, pre- ja postnataalsele arengule rottidel.

Prekliinilised hindamised, et toetada hüdroklorotiasiidi manustamist inimestele, hõlmasid *in vitro* genotoksilisuse uuringuid ning reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid närilistel. Hüdroklorotiasiidi kohta on saadud ulatuslikke andmeid, mida kajastatakse vastavates lõikudes.

2 ja 13 nädalat kestnud toksilisuse uuringutes täheldatud leiud ühtisid eelnevalt aliskireeni või hüdroklorotiasiidi monoterapia puhul täheldatuga. Puudusid uued või ettenägemata leiud, mis omaksid tähtsust inimeste puhul. 13-nädalases toksilisuse uuringus rottidel täheldati neerupealiste glomerulaartsooni rakkude suurenenud vakuolisatsiooni. Seda leidu täheldati hüdroklorotiasiidiga ravitud loomadel, kuid mitte ainult aliskireeni või platseebot saanud loomadel. Puuduvad andmed selle kohta, et see leid oleks olnud enam väljendunud aliskireeni/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasutamisel, kuna see avaldus kõikidel loomadel vaid minimaalse raskusega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Laktoosmonohüdraat  
Nisutärklis  
Povidoon  
Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Talk

#### Tableti kate:

Talk  
Hüpromelloos  
Makrogool  
Titaandioksiid (E171)  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

24 kuud

### **6.4 Säilitamise eetingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PA/Alu/PVC-Alu blistrid:  
Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50 või 56 tabletiga.  
Multipakendid 90, 98 või 280 tabletiga.

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE)-Alu blistrid:  
Üksikpakendid 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 või 98 tabletiga.  
Üksikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 56 x 1 tabletiga.  
Multipakendid 280 tabletiga.  
Multipakendid (perforeeritud üheannuseline blister) 98 x 1 tabletiga.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.



## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/061-080

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

23.06.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Ravimil on müügiluba lõppenud

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

## C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelevalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelevalve kavas kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas, mis on inimravimite komitee poolt heakskiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelevalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;
- 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest;
- Euroopa Raviameti nõudel

## • RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

## • MÜÜGILOAJÄRGSED KOHUSTUSED

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Tähtaeg</b>
Müügiloa hoidja esitab ALTITUDE uuringu aktiivse ravifaasi lõplikud tulemused ja uuringuraporti kohe, kui need on kättesaadavad.	31. juuli 2012
Müügiloa hoidja esitab ajakohastatud risijuhtimiskava, mis kirjeldab adekvaatselt kõiki ohutuse aspekte, ravimiohutuse järelevalve tegevusi ja tegevusi, mis on mõeldud riskide tuvastamiseks, iseloomustamiseks, ennetamiseks või minimeerimiseks.	Ühe kuu jooksul alates Komisjoni Otsusest

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/010	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/011	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/012	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/013	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/014	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/015	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/016	56 õhukese polümeerikattega tabletti (56x1; perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/11/683/017	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/018	98 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kaetud tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/020	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)
EU/1/11/683/019	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49; perforeeritud üheannuseline blister)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 150 mg/42,5 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 150 mg/42,5 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PVC/PCTFE BLISTREID SISALDAVATE MULTIPAKENDITE VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/019	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49; perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/11/683/020	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 150 mg/42,5 mg



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PA/ALU/PVC BLISTREID SISALDAVATE MULTIPAKENDITE VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosnev multipakend.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 150 mg/42,5 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/030	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/031	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/032	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/033	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/034	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/035	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/036	56 õhukese polümeerikattega tabletti (56x1; perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/11/683/037	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/038	98 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/040	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)
EU/1/11/683/039	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49; perforeeritud üheannuseline blister)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Spriemo HCT 150 mg/25 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PVC/PCTFE BLISTREID SISALDAVATE MULTIPAKENDITE VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/039	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49; perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/11/683/040	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PA/ALU/PVC BLISTREID SISALDAVATE MULTIPAKENDITE VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosnev multipakend.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**



**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/050	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/051	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/052	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/053	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/054	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/055	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/056	56 õhukese polümeerikattega tabletti (56x1; perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/11/683/057	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/058	98 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/060	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)
EU/1/11/683/059	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49; perforeeritud üheannuseline blister)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 300 mg/42,5 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 300 mg/42,5 mg



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PVC/PCTFE BLISTREID SISALDAVATE MULTIPAKENDITE VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg õhukese plümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklist.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/059	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49; perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/11/683/060	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 300 mg/42,5 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PA/ALU/PVC BLISTREID SISALDAVATE MULTIPAKENDITE VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosnev multipakend.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Spriemo HCT 300 mg/42,5 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/070	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/071	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/072	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/073	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/074	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/075	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/076	56 õhukese polümeerikattega tabletti (56x1; perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/11/683/077	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/683/078	98 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Primeo HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/ALU/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PVC/PCTFE BLISTRID

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/080	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)
EU/1/11/683/079	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49; perforeeritud üheannuseline blister)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Spriemo HCT 300 mg/25 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PVC/PCTFE BLISTREID SISALDAVATE MULTIPAKENDITE VÄLISPAKEND (*BLUE BOX*IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja nisutärklist.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/683/079	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49; perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/11/683/080	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PA/ALU/PVC BLISTREID SISALDAVATE MULTIPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja nisutärklisi.  
Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosnev multipakend.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

**Primeo HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Primeo HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Primeo HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Primeo HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

Aliskireen/hüdroklorotiasiid

### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

### **Infolehes antakse ülevaade:**

1. Mis ravim on Primeo HCT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Primeo HCT võtmist
3. Kuidas Primeo HCT'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Primeo HCT'd säilitada
6. Lisainfo

## **1. MIS RAVIM ON PRIMEO HCT JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE**

Primeo HCT tabletid sisaldavad kahte toimeainet, mida nimetatakse aliskireeniks ja hüdroklorotiasiidiks. Mõlemad ravimid aitavad langetada kõrge vererõhku (hüpertensioon).

Aliskireen kuulub uude ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Need ravimid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda, mille tulemusena alaneb vererõhk.

Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mis samuti langetab vererõhku.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresoone ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

Primeo HCT'd kasutatakse kõrgevererõhu raviks.

## 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE SPRIMEO HCT VÕTMIST

### Ärge võtke Sprimeo HCT'd

- kui te olete allergiline (ülitundlik) aliskireeni või hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere või kuseteede infektsioonide raviks) või Sprimeo HCT mõne koostisosa suhtes. Kui te arvate, et võite olla allergiline, ärge Sprimeo HCT'd võtke ning küsige nõu oma arstilt.
  - kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
    - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal.
    - pärilik angioödeem.
    - teadmata põhjusega angioödeem.
  - kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on parem vältida Sprimeo HCT võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus).
  - kui te olete kolmandat kuni üheksandat kuud rase.
  - kui teil on tõsised maksa- või neerutalitluse häired.
  - kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
  - kui kaaliumisisaldus teie veres on ravile vaatamata liiga madal.
  - kui kaltsiumisisaldus teie veres on ravile vaatamata liiga kõrge.
  - kui teil on podagra (kusihaapekristallid liigestes).
  - kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopilise dermatiit), itrakonool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks) või kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
  - kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon ja teil ravitakse kõrget vererõhku mõnega järgnevatest ravimirühmadest:
    - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatoritega” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.

**Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Sprimeo HCT'd võtke ning rääkige oma arstiga.**

### Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Sprimeo HCT

- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas Sprimeo HCT on teile sobiv ravim ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
  - kui teile on tehtud neerusiirdamine.
  - kui teil on probleeme maksaga.
  - kui teil on probleeme südamega.
  - kui teil on varem esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage Sprimeo HCT võtmine ja pöörduge oma arsti poole.
  - kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
  - kui teie veres on kõrge kolesterooli- või triglütseriidide sisaldus.
  - kui te põete haigust, mida nimetatakse erütematoosseks luupuseks (nimetatakse ka „luupus” või „SLE”).
  - kui teil esineb allergia või astma.
  - kui te võtate kõrge vererõhu raviks mõnda järgnevatest ravimirühmadest:
    - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- kui te olete piiratud soolatarbimisega dieedil.

- kui teil esinevad nähud ja sümptomid, nagu ebatavaline janu, suukuivus, üldine nõrkus, uimasus, lihasvalu või –krambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südametegevus, mis võivad viidata hüdroklorotiasiidi (Sprimeo HCT's sisalduv toimeaine) liigsele toimele.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Sprimeo HCT võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

**Kui midagi ülalootletust kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arstile.**

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Sprimeo HCT kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik Rasedus).

Sprimeo HCT'd ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega**

**Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.**

Eriti tähtis on arsti teavitada sellest, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral).
- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviivad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, karbenoksoloon, amfoteritsiin või penitsilliin G.
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „*torsades de pointes*’i“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere naatriumisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid (karbamasepiin).
- valuvaigistid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid.
- vererõhku langetavad ravimid, sh metüüldopa.
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin või adrenaliin.
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks).
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid).
- ravimid, mille toimel võib tõusta veresuhkru tase, näiteks beetablokaatorid ja diasoksiid.
- podagra ravimid, näiteks allopurinool.
- antikolinergilised ained (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral).
- amantadiin (Parkinsoni tõve korral kasutatav ravim, mida kasutatakse ka viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks).
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrge veresuhkru sisalduse raviks).
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfaamid.
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal).
- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal).
- sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildiagnostika uuringuteks).
- artriidiravimid.

### **Kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest, võib olla vaja muuta annust ja/või rakendada muid ettevaatusabinõusid:**

- furosemiid, mis kuulub diureetikumide ehk „vett väljaviivate“ ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks.
- mõned ravimid, mida kasutatakse infektsioonide raviks, nagu ketokonasool.
- verapamiil, ravim, mida kasutatakse vererõhu alandamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või rinnaangiini raviks.

### **Sprimeo HCT võtmine koos toidu ja joogiga**

Sprimeo HCT'd tuleb võtta koos kerge einega üks kord päevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Sprimeo HCT'd ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

### **Rasedus**

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Tavaliselt soovib arst teil lõpetada Sprimeo HCT kasutamine enne rasedust või niipea, kui te saate teada, et te olete rase ja soovib teil kasutada Sprimeo HCT asemel mõnda muud ravimit. Sprimeo HCT'd ei soovitata kasutada raseduse alguses ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

### **Imetamine**

Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Sprimeo HCT soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Nagu paljud teised ravimid, mida kasutatakse kõrgvererõhu raviks, võib ka see ravim põhjustada pearinglust. Ärge juhtige sõidukit või kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esinevad sellised sümptomid.

### **Oluline teave mõningate Sprimeo HCT koostisainete suhtes**

Sprimeo HCT sisaldab laktoosi (piimasuhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Sprimeo HCT sisaldab nisutärklisi. Sobib tsöliaakiahaigetele. Nisuallergiaga patsiendid (erinev tsöliaakiast) ei tohi seda ravimit võtta.

## **3. KUIDAS SPRIMEO HCT'D VÕTTA**

Võtke Sprimeo HCT'd alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Sprimeo HCT tavaline annus on üks tablett päevas. Neelake tablett tervelt koos väheses veega. Võtke Sprimeo HCT'd koos kerge einega üks kord päevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Sprimeo HCT'd ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga. Ravi ajal võib arst teie annust korrigeerida sõltuvalt vererõhu vastusest.

Sprimeo HCT võib olla teile määratud seetõttu, et eelnev ravi ei langetanud piisavalt teie vererõhku. Sellisel juhul ütleb arst teile, kuidas sellelt ravilt Sprimeo HCT'le üle minna.

### **Kui te võtate Sprimeo HCT'd rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Sprimeo HCT tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

### **Kui te unustate Sprimeo HCT'd võtta**

Kui te unustate selle ravimi annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korruga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, isegi kui te ennast hästi tunnete (kui just teie arst teisiti ei juhenda). Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

**Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.**

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Sprimeo HCT põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Te peate võibolla Sprimeo HCT võtmise lõpetama.

Kõrvaltoimed, mida on kliinilistes uuringutes kirjeldatud Sprimeo HCT'ga ravitud patsientidel:

Sage (vähem kui ühel patsiendil 10-st):

- Kõhulahtisus

Nagu igasuguse kahte toimeainet sisaldava kombineeritud preparaadi puhul, ei saa välistada mõlema komponendiga seotud kõrvaltoimete teket.

Aliskireen:

Sage (vähem kui ühel patsiendil 10-st):

- Kõhulahtisus
- Liigesevalu (artralgia)
- Kõrge kaaliumisisaldus veres
- Peapööritus

Aeg-ajalt (vähem kui ühel patsiendil 100-st):

- Nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angiödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevad kõrvaltoimeid)
- Neeruhäired sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus)
- Turses käed, pankiuu või jalad (perifeerne ödeem)
- Tõsised nahareaktsioonid (toksiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik)
- Madal vererõhk

Harv (vähem kui ühel patsiendil 1000-st):

- Allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus) ja angioödeem (sümptomid, mis hõlmavad hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus)
- Kreatiniini sisalduse tõus veres

Hüdroklorotiasiid:

Väga sage (rohkem kui ühel patsiendil 10-st):

- Madal kaaliumisisaldus veres
- Vere lipiidide sisalduse suurenemine

Sage (vähem kui ühel patsiendil 10-st):

- Kõrge kusi happesisaldus veres
- Madal magneesiumisisaldus veres
- Madal naatriumisisaldus veres
- Pearinglus, minestus püstitõusmisel
- Vähenenud söögiisu
- Iiveldus ja oksendamine
- Sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- Võimetus saavutada või säilitada erektsiooni

Harv (vähem kui ühel patsiendil 1000-st):

- Madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- Kõrge kaltsiumitase veres
- Kõrge veresuhkru tase
- Diabeedi korral esineva ainevahetuse seisundi halvenemine
- Kurb meeleolu (depressioon)
- Unehäired
- Pearinglus
- Peavalu
- Surin või tuimus
- Nägemishäired
- Ebakorrapärane südame tegevus
- Ebamugavustunne kõhus
- Kõhukinnisus
- Kõhulahtisus
- Maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus
- Naha suurenenud valgustundlikkus
- Suhkrusisaldus uriinis

Väga harv (vähem kui ühel patsiendil 10 000-st):

- Palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- Kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia)
- Lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- Segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- Raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, sealhulgas pneumoniit ja kopsuturse)
- Tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- Näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- Veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- Raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüs)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Nõrkus
- Verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)
- Nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- Raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erüteem)
- Lihasspasmid
- Tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud), nõrkus (asteenia)
- Palavik



## 5. KUIDAS SPRIMEO HCT'D SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Sprimeo HCT'd pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

## 6. LISAINFO

### Mida Sprimeo HCT sisaldab

- Iga Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on: mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, laktoosmonohüdraat, nisutärklis, povidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, hüpromelloos, makrogool, titaandioksiid (E 171).
- Iga Sprimeo HCT 150 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on: mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, laktoosmonohüdraat, nisutärklis, povidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, hüpromelloos, makrogool, titaandioksiid (E 171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).
- Iga Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on: mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, laktoosmonohüdraat, nisutärklis, povidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, hüpromelloos, makrogool, titaandioksiid (E 171), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).
- Iga Sprimeo HCT 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on: mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, laktoosmonohüdraat, nisutärklis, povidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, hüpromelloos, makrogool, titaandioksiid (E 171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).

### Kuidas Sprimeo HCT välja näeb ja pakendi sisu

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg kaetud tabletid on valged, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele poolele on pressitud „LCI” ja teisele „NVR”.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kaetud tabletid on kahvatukollased, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele poolele on pressitud „CLL” ja teisele „NVR”.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kaetud tabletid on violetsed valged, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele poolele on pressitud „CVI” ja teisele „NVR”.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kaetud tabletid on helekollased, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele poolele on pressitud „CVV” ja teisele „NVR”.

Sprimeo HCT tablette on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 või 98 tk pakendis.

Multipakendites on 90 (3x30), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla teie riigis müügil.

### Müügiloa hoidja

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Ühendkuningriik

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud