

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 1. HEITI LYFS

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

Hjálparefni: Hver tafla inniheldur 25 mg laktósaeinhýdrat og 24,5 mg hveitisterkju.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „LCI“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum.

Sprimeo HCT er ætlað sjúklingum sem ekki fá nægilega góða stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér.

Sprimeo HCT er ætlað til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð hjá sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni og hýdróklórtíazíði, gefnum samtímis, í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af Sprimeo HCT er ein tafla á sólarhring. Sprimeo HCT á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Sprimeo HCT.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan 1 viku og hámarksverkun kemur yfirleitt fram innan 4 vikna.

Skömmtun hjá sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg má nota til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með 150 mg af aliskireni eða 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sér.

Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 2-4 vikna meðferð, má auka skammtinn smám saman upp að hámarki Sprimeo HCT 300 mg/25 mg á sólarhring. Skömmtunin skal vera einstaklingsbundin og aðlöguð að klínískri svörun sjúklingsins.

### Skömmtun þegar lyfið er notað til að koma í staðinn fyrir aðra meðferð

Til hægðarauka má færa sjúklinga sem nota aliskiren og hýdróklórtíazíð í sitt hvorri töflunni yfir á stöðluðu samsetninguna í Sprimeo HCT töflunum sem inniheldur sömu skammta.

### Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

### Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Sprimeo HCT fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1) eða öðrum efnunum sem eru sulfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glýkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirliði, heilaslagi, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angíótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð.

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

##### Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association (NYHA)). Nota skal Sprimeo HCT með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun vegna takmarkaðra upplýsinga um klíniska verkun og öryggi.

##### Ofsabjúgur

Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angíótensín kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angíótensín viðtakablokka (sjá kafla 4.8)).

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náð eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram kemur ofsabjúgur skal tafarlaust hættu meðferð með Sprimeo HCT og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opinn.

##### Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Sprimeo HCT er hafin. Sprimeo HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

##### Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Sprimeo HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiúmlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT þar til kalíumpéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug. Þrátt fyrir að blóðkalíumlækkun geti komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, getur samhliða meðferð með aliskireni dregið úr þeirri blóðkalíumlækkun. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem fá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiotensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiotensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Sprimeo HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Ekkert bendir til þess að Sprimeo HCT dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun vegna þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt vægur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Sprimeo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Sprimeo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

#### Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Sprimeo HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatíníns og þvagsýru. Ekki má nota Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða þvagþurrð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (GFR ≥ 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).

Engin reynsla er af notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiotensín kerfið, skal gæta varúðar þegar aliskiren er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdómum, lifrarsjúkdómum, sykursýki eða nýrnasjúkdómum. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiotensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

### Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm, því minniháttar breytingar á vökva- og saltafjfnvægi geta valdið lifrardái. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Engin klínísk reynsla er af notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

### Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 200 mg af ketoconazoli olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 240 mg af verapamili olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað með í meðallagi öflugum P-gp hemlum eins og ketoconazoli eða verapamili (sjá kafla 4.5).

### Ósæðar- og míturlokupregslu, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokupregslu eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

### Nýrnaslagæðarþregslu og nýrnaháþrýstingur

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþregslu öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþregslu. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, er aukin hættu á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnaslagæðarþregslu eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

### Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

### Áhrif á efnaskipti og innkirtla

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurþoli og aukið þétni kólesteróls, þríglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkilyfja til inntöku. Ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíazíðlutans, má ekki nota Sprimeo HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Sprimeo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Sprimeo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþétni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

### Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Sprimeo HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

### Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er sulfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir sulfónamíðum og penicillínofnæmi.

### Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT.

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar kransæðasjúkdóm valdið hjartadrepri eða heilaáfalli.

Ofnæmisviðbrögð gegn hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

### Hjálparefni

Sprimeo HCT inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapplaktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Sprimeo HCT inniheldur hveitisterku. Sjúklinga með glútenóþol mega nota lyfið. Sjúklingar með ofnæmi fyrir hveiti (sem er ekki það sama og glútenóþol) skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Upplýsingar um milliverkanir Sprimeo HCT

*Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi:* Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíaziðs. Hins vegar er buist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi:* Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Sprimeo HCT er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

*Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID):* Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgueyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazíð, notuð samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Sprimeo HCT er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:* Blóðþrýstingslækkandi áhrif Sprimeo HCT geta aukist þegar það er notað samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

#### Frekari upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahlvarfarannsóknunum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinól, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hýdróklórtíazíð. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir hafa komið fram. Þar af leiðandi er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum aliskirens eða þessara lyfja sem gefin eru samhliða.

*P-glykóprótein milliverkanir:* MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin sem er hvati P-gp, minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta aukið styrkhlutfall milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

*Öflugir P-gp hemlar:* Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C<sub>max</sub> fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C<sub>max</sub> 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

*Í meðallagi öflugir P-gp hemlar:* Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búist er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, þ.e. tvöfaldir ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketokonazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

*P-gp hvarfefni eða vægir hemlar:* Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og C<sub>max</sub> fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%.



*Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir:* Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

*Greipaldinsafi:* Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á  $C_{max}$  fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnað af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Sprimeo HCT.

*Furosemíð:* Þegar aliskiren var gefið samhliða furosemíði, minnkaði AUC fyrir furosemíð um 28% og  $C_{max}$  um 49%. Því er mælt með að fylgst sé með verkuninni, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, til að koma í veg fyrir hugsanlega vannýtingu furosemíðs við klínískar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload).

*Warfarin:* Ekki hefur verið lagt mat á áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins.

*Milliverkanir við fæðu:* Sýnt hefur verið fram á að fituríkar máltíðir draga verulega úr frásogi aliskirens.

#### Frekari upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíaziðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíaziða:

*Lítíum:* Tíazið draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazið aukið líkurnar á lítíumeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíaziðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náð eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

*Lyf sem gætu valdið torsades de pointes:* Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið *torsades de pointes*, sérstaklega lyf við hjartsláttaröreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.

*Lyf sem hafa áhrif á natriumbéttni í sermi:* Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatriumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

*Blóðþrýstingshækkandi amin (t.d. noradrenalin og adrenalin):* Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi aminum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

*Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar:* Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.

*D-vítamín og kalsíumsölt:* Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.

*Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku):* Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.

*Beta-blokkar og diazoxid:* Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíds.

*Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt:* Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecíds eða sulfínpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurínoli.

*Andkólinvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegjar:* Andkólinvirk lyf (t.d. atropín, biperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegjar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegjarins, svo sem cisapríd, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.

*Amantadínn:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns.

*Jónaskiptaresín:* Colestyramín og colestípol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milli-verkun í lágmarki.

*Frumueyðandi lyf:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosfamíð, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

*Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.

*Áfengi, barbitúröt og ávanabíndandi verkjalyf:* Samhliða gjöf tíazið þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðub undinn lágþrýsting.

*Metyldopa:* Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

*Skuggaefni sem innihalda jöð:* Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er auðin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda jöð. Leiðréttu skal vökvafjafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

##### **Meðganga**

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kanínum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða þegar þau hafa verið notuð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíaziði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá föstri eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við þjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazíð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Engar sértækar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á þessari samsetningu og ætti því ekki að nota Sprimeo HCT á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða handa konum sem ráðgera þungun og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef þungun er ráðgerð skal skipta tímanlega yfir á aðra meðferð. Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT eins fljótt og hægt er.

#### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort aliskiren skilst út í brjóstamjólki. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólki. Stórir skammtar af tíazíðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Sprimeo HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Sprimeo HCT skal nota eins litla skammta og hægt er.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ólíklegt er að Sprimeo HCT hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við blóðþrýstingslækkandi meðferð.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetning

Sprimeo HCT hefur verið metið með tilliti til öryggis í 9 klínískum rannsóknum hjá rúmlega 3.900 sjúklingum, þar á meðal voru fleiri en 700 meðhöndlaðir lengur en í 6 mánuði og 190 lengur en í 1 ár. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Heildartíðni aukaverkana við meðferð með allt að 300 mg/25 mg af Sprimeo HCT var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin sem komið hefur fram við meðferð með Sprimeo HCT er niðurgangur. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Sprimeo HCT fyrir sig (aliskiren og hýdróklórtíazíð) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvort innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Sprimeo HCT.

Tíðni aukaverkana sem tilgreindar eru hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Niðurgangur

*Niðurgangur:* Niðurgangur er skammtaháð aukaverkun af aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Sprimeo HCT 1,3% samanborið við 1,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með aliskireni eða 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með hýdróklórtíazíði.

*Kalíum í sermi:* Í stórra klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu vógu gagnstæð áhrif aliskirens (150 mg eða 300 mg) og hýdróklórtíazíðs (12,5 mg eða 25 mg) á kalíum í sermi, því sem næst upp á móti hvort öðru hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur hvor áhrifin ríkjandi. Hafa skal reglubundið eftirlit með þéttni kalíums í sermi til að greina mögulegt ójafnvægi í blóðsöltum hjá sjúklingum í áhættu, með reglulegu millibili (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá varðandi annað virku innihaldsefnanna geta hugsanlega átt við um Sprimeo HCT, jafnvel þótt þeirra hafi ekki orðið vart í klínískum rannsóknum.

### Aliskiren

Heildartíðni aukaverkana af meðferð með allt að 300 mg af aliskireni var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum aliskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samsetninguna.

<b>Taugakerfi</b>	
Algengar:	Sundl
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Niðurgangur
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmisviðbrögð
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar:	Útbrot, verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið eitrunardreplos húðþekju og áhrif á slímhúð í munni
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar:	Liðverkir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Sjaldgæfar:	Bjúgur á útlimum
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar:	Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít
Mjög sjaldgæfar:	Aukið magn kreatíníns í blóði

Ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við meðferð með aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins.

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

*Hemóglóbín og hematókrít:* Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsmínkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra efna sem verka á renín-angiótensín kerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

*Kalíum í sermi:* Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið greint frá bjúg á útlimum, aukningu á kreatíníni í blóði og verulegum aukaverkunum á húð, þar með talið eitrunardreplasi húðþekju og áhrifum á slímhúð í munni.

### Hýdróklórtíazið

Hýdróklórtíazið hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Sprimeo HCT. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazið þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíaziði:

<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt:	Vanmyndunarblóðleysi
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar:	Blóðkalíumlækkun
Algengar:	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, versnun sykurfnaskipta
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Þunglyndi, svefntruflanir
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
<b>Augu</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt:	Bráð þrönghornsgláka
<b>Hjarta</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Hjartsláttartruflanir
<b>Æðar</b>	
Algengar:	Réttstöðulágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Koma örsjaldan fyrir:	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar:	Óþægindi í kvið, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Gallteppa í lifur, gula
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar:	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ljósnaemisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir:	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drepri og drep í húðþekju
Tíðni ekki þekkt:	Regnbogaróðarþot
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Vöðvakippir
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar:	Getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Þróttleysi, hiti
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar:	Aukning kólesteróls og þriglýseríða
Mjög sjaldgæfar:	Sykurmiga

## 4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmun Sprimeo HCT. Líklegasta birtingarmynd ofskömmunar myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Ofskömmun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum. Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum, skal hefja stuðningsmeðferð.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (< 2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Renín hemlar (aliskiren) í blöndum með þvagræsilyfjum (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09XA52.

Sprimeo HCT sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun, sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyfið fyrir sig.

#### Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín-aldósterónkerfinu þegar það verður virkt, með því að hindra umbreytingu angiótensínógens í angiótensín I og draga úr þéttni angiótensíns I og angó tensíns II. A meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angiótensín II viðtakablokkar) valda aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi áhrifa á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð (12 mánuðir) og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettu meðferðum þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazið, kalsíumgangalokann amlodipin og beta-blokkann atenolol. Þessar samsetningar voru áhrifaríkar og þoldust vel.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi ( $\geq 65$  ára) með slagbilsháprýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótar meðferð með hýdróklórtiazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) og háöldruðum sjúklingum (30%  $\geq 75$  ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrjú skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samanburðarrannsóknum. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða reninvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischaemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og skynddauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumhækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða  $GFR < 60$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Bráðabirgðaniðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,09, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 0,97; 1,22; tvíhliða  $p=0,17$ ). Að auki kom fram aukin tíðni alvarlegra aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu, hvað varðar fylgikvilla nýrnasjúkdóma (4,7% samanborið við 3,3%), blóðkalíumhækkun (36,9% samanborið við 27,1%), lágþrýsting (18,4% samanborið við 14,6%) og heilaslag (2,7% samanborið við 2,0%). Aukning á tíðni heilaslags sem ekki var banvænt var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.



### Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækniviðtaki í nýrnabærki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl<sup>-</sup> bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

### Aliskiren /hýdróklórtíazið

Rúmlega 3.900 sjúklingar með háþrýsting fengu Sprimeo HCT einu sinni á sólarhring í klínískum rannsóknum.

Þegar Sprimeo HCT var gefið sjúklingum með háþrýsting einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta. Blóðþrýstingslækkandi verkun kemur að mestu fram á innan við 1 viku og hámarksáhrif nást yfirleitt innan 4 vikna. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Blóðþrýstingslækkandi verkun staks skammts af samsetningunni hélst í 24 klukkustundir. Þegar meðferð með aliskireni var hætt (aliskiren með eða án hýdróklórtíazið viðbótar) varð blóðþrýstingurinn smám saman (á 3-4 vikum) eins og hann var í upphafi án nokkurra merkja um skyndilega hækkun (rebound effect).

Sprimeo HCT var rannsakað í samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 2.762 sjúklingar með háþrýsting sem voru með lagbilsþrýsting  $\geq 95$  mmHg og  $< 110$  mmHg (meðaltal blóðþrýstings í upphafi 153,6/99,2 mmHg). Í þessari rannsókn olli Sprimeo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) sem nam frá 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 7,5/6,9 mmHg með lyfleysu. Blóðþrýstingslækkunin af þessum skömmtum af samsetningunni var einnig marktækt meiri en af samsvarandi skömmtum af aliskireni og hýdróklórtíaziði þegar þau voru notuð ein og sér. Samsetning aliskirens og hýdróklórtíaziðs dró úr aukinni renínvirkni í plasma af völdum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sjúklingum með háþrýsting með marktækt hækkaðan blóðþrýsting (slagbilsþrýsting  $\geq 160$  mmHg og/eða lagbilsþrýsting  $\geq 100$  mmHg), olli Sprimeo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg gefið án þess að auka skammtana smám saman frá einlyfjameðferð, marktækt oftast stjórn á slagbils-/lagbilsþrýstingi ( $< 140/90$  mmHg) samanborið við viðkomandi einlyfjameðferðir. Hjá þessu þýði olli Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri lækkun slagbils-/lagbilsþrýstings frá 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, sem er marktækt betra en fyrir viðkomandi einlyfjameðferðir. Öryggi við meðferð með samsetningunni var sambærilegt við viðkomandi einlyfjameðferðir óháð því hversu alvarlegur háþrýstingurinn var eða því hvort önnur áhætta varðandi hjarta- og æðasjúkdóma var til staðar. Lágþrýstingur og tengdar aukaverkanir voru sjaldgæfar við meðferð með samsetningunni og komu ekki oftast fram hjá öldruðum sjúklingum.

Í rannsókn hjá 880 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 300 mg af aliskireni, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 15,8/11,0 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Í rannsókn hjá 722 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 16,78/10,7 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði einu sér.

Í annarri klínískri rannsókn var verkun og öryggi Sprimeo HCT metið hjá 489 yfirviktarsjúklingum með háþrýsting sem svöruðu ekki meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði (slagbils-/lagbilsþrýstingur í upphafi var 149,4/96,8 mmHg). Hjá þessu þýði, sem erfitt er að meðhöndla, olli Sprimeo HCT blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) um 15,8/11,9 mmHg samanborið við 15,4/11,3 mmHg fyrir irbesartran/hýdróklórtíazið, 13,6/10,3 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið og 8,6/7,9 mmHg fyrir hýdróklórtíazið eitt sér, með svipuðu öryggi og fyrir hýdróklórtíazið eitt sér.

Í rannsókn hjá 183 slembuðum sjúklingum með verulegan háþrýsting (lagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu var að meðaltali  $\geq 105$  og  $< 120$  mmHg) reyndist meðferð með aliskireni ásamt möguleika á að bæta við 25 mg af hýdróklórtíaziði vera örugg og áhrifarík í að lækka blóðþrýsting.

## 5.2 Lyfjahlvörð

### Aliskiren

#### Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fíturíkar máltíðir minnka  $C_{max}$  um 85% og AUC um 70%. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

#### Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

#### Umbrot og brotthvarf

Meðalhellingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti á óbreyttu formi í hægðum (heimtur geislavirks skammts eftir inntöku = 91%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

#### Línuleiki

Útsetning fyrir aliskireni jókst lítillega meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á  $C_{max}$ . Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin er ekki í réttu hlutfalli við skammtinn. Hugsanlegt er að orsökina sé metnun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

### Hýdróklórtíazið

#### Frásög

Frásög hýdróklórtíaziðs eftir inntöku er hratt ( $t_{max}$  um 2 klst.). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu á frásög hýdróklórtíaziðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíaziðs er 70% eftir inntöku.

#### Dreifing

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazið í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

### Umbrot og brotthvarf

Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

### Aliskiren/hýdróklórtíazíð

Eftir inntöku Sprimeo HCT taflna er miðgildi tímans þar til hámarksplasmabéttni næst, innan við 1 klukkustund fyrir aliskiren og 2,5 klukkustundir fyrir hýdróklórtíazíð.

Hraði og magn frásogs Sprimeo HCT jafngilda aðgengi aliskirens og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin sitt í hvoru lagi. Svipuð áhrif af mat komu fram hjá Sprimeo HCT og fyrir innihaldsefnin gefin sitt í hvoru lagi.

### Sérstakir sjúklingahópar

Sýnt hefur verið fram á að Sprimeo HCT er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og þjóðernis.

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti Sprimeo HCT hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi sem fá meðferð með Sprimeo HCT. Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð eða verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C<sub>max</sub>; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt Sprimeo HCT hjá öldruðum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfboðaliða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum og unglungum.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi við notkun aliskirens, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens. Engin krabbameinsvaldandi áhrif af aliskireni komu fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnrastli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif, eiturverkanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif. Frjósemi og þroski fyrir og eftir fæðingu breyttust ekki hjá rottum.

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíazíðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazíð og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Niðurstöðurnar sem komu fram í 2 vikna og 13 vikna eitrunarrannsóknunum voru í samræmi við þær niðurstöður sem áður höfðu sést við meðferð með aliskireni eða hýdróklórtíazíði enu sér. Engar nýjar eða óvæntar niðurstöður komu fram sem skipta máli við meðferð hjá mönnum. Í 13 vikna eitrunarrannsókninni á rottum kom fram aukin frymisbólumyndun í frumum hnoðrabeltis nýrnahetta (cellular vacuolation of the adrenal gland zona glomerulosa). Þetta kom fram hjá dýrum sem fengu meðferð með hýdróklórtíazíði en ekki hjá dýrum sem fengu aliskiren eitt sér eða burðarefni. Það var ekkert sem benti til að þetta kæmi fram af auknum alvarleika við meðferð með aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetningunni þar sem þetta kom einungis fram af lágmarks alvarleika hjá öllum dýrunum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni:

Örkristölluð sellulósa  
Crosopovidon  
Mjólkursykurseinhýdrat  
Hveitisterkja  
Povidon  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Talkúm

#### Töfluhúð:

Talkúm  
Hýprómellósa  
Macrogol  
Títantvíoxíð (E171)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

24 mánuðir

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

#### **6.5 Gerð fláts og innihald**

PA/Ál/PVC – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50 eða 56 töflur.

Fjölpakkningar innihalda 90, 98 eða 280 töflur

PVC/polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.

Stakar pakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56 x 1 töflu.

Fjölpakkningar innihalda 280 töflur.

Fjölpakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98 x 1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssett.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Bretland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/683/001-020

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

23.06.2011

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu

<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## 1. HEITI LYFS

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

Hjálparefni: Hver tafla inniheldur 50 mg laktósaeinhýdrat og 49 mg hveitisterkju.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Fölgul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „CLL“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum.

Primeo HCT er ætlað sjúklingum sem ekki fá nægilega góða stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér.

Primeo HCT er ætlað til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð hjá sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni og hýdróklórtíazíði, gefnum samtímis, í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af Primeo HCT er ein tafla á sólarhring. Primeo HCT á að taka ásamt léttu máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Primeo HCT.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan 1 viku og hámarksverkun kemur yfirleitt fram innan 4 vikna.

Skömmtun hjá sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Primeo HCT 150 mg/25 mg má nota til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með 150 mg af aliskireni eða 25 mg af hýdróklórtíazíði einu sér eða með Primeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 2-4 vikna meðferð, má auka skammtinn smám saman upp að hámarki Primeo HCT 300 mg/25 mg á sólarhring. Skömmtunin skal vera einstaklingsbundin og aðlöguð að klínískri svörun sjúklingsins.

### Skömmtun þegar lyfið er notað til að koma í staðinn fyrir aðra meðferð

Til hægðarauka má færa sjúklinga sem nota aliskiren og hýdróklórtíazíð í sitt hvorri töflunni yfir á stöðluðu samsetninguna í Sprimeo HCT töflunum sem inniheldur sömu skammta.

### Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

### Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Sprimeo HCT fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1) eða öðrum efnunum sem eru súlfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glúkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirliði, heilaslagi, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angiótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angiótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð.

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

##### Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association (NYHA)). Nota skal Sprimeo HCT með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun vegna takmarkaðra upplýsinga um klíniska verkun og öryggi.

##### Ofsabjúgur

Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka (sjá kafla 4.8)).

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í auknum hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náð eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram kemur ofsabjúgur skal tafarlaust hættu meðferð með Sprimeo HCT og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algjörlega og endanlega horfin. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opinn.

##### Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Sprimeo HCT er hafin. Sprimeo HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

##### Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Sprimeo HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiúmlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT þar til kalíumpéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug. Þrátt fyrir að blóðkalíumlækkun geti komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, getur samhliða meðferð með aliskireni dregið úr þeirri blóðkalíumlækkun. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem fá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).



Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gígtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angíótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Sprimeo HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Ekkert bendir til þess að Sprimeo HCT dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun vegna þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt vægur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Sprimeo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Sprimeo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

#### Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Sprimeo HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatíníns og þvagsýru. Ekki má nota Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða þvagþurrð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (GFR ≥ 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).

Engin reynsla er af notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín kerfið, skal gæta varúðar þegar aliskiren er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdómum, lifrarsjúkdómum, sykursýki eða nýrnasjúkdómum. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angíótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

### Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm, því minniháttar breytingar á vökva- og saltafjfnvægi geta valdið lifrardái. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Engin klínísk reynsla er af notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

### Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 200 mg af ketoconazoli olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 240 mg af verapamili olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað með í meðallagi öflugum P-gp hemlum eins og ketoconazoli eða verapamili (sjá kafla 4.5).

### Ósæðar- og míturlokupregslu, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokupregslu eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

### Nýrnslagæðarþregslu og nýrnaháþrýstingur

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþregslu öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþregslu. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, er aukin hættu á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþregslu eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

### Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

### Áhrif á efnaskipti og innkirtla

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurbóli og aukið þétni kólesteróls, þríglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkilyfja til inntöku. Ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíazíðlutans, má ekki nota Sprimeo HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Sprimeo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Sprimeo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþétni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

### Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Sprimeo HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

### Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er sulfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir sulfónamíðum og penicillínofnæmi.

### Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT.

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar kransæðasjúkdóm valdið hjartadrepri eða heilaáfalli.

Ofnæmisviðbrögð gegn hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

### Hjálparefni

Sprimeo HCT inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapplaktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Sprimeo HCT inniheldur hveitisterku. Sjúklinga með glútenóþol mega nota lyfið. Sjúklingar með ofnæmi fyrir hveiti (sem er ekki það sama og glútenóþol) skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Upplýsingar um milliverkanir Sprimeo HCT

*Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi:* Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíaziðs. Hins vegar er buist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi:* Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Sprimeo HCT er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

*Bólgyeyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgyeyðandi verkjalyf (NSAID):* Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgyeyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgyeyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazíð, notuð samhliða bólgyeyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Sprimeo HCT er notað samhliða bólgyeyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:* Blóðþrýstingslækkandi áhrif Sprimeo HCT geta aukist þegar það er notað samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

#### Frekari upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahlvarfarannsóknum, á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinól, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hýdróklórtíazíð. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir hafa komið fram. Þar af leiðandi er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum aliskirens eða þessara lyfja sem gefin eru samhliða.

*P-glykóprótein milliverkanir:* MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin sem er hvati P-gp, minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta aukið styrkhlutfall milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

*Öflugir P-gp hemlar:* Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C<sub>max</sub> fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C<sub>max</sub> 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

*Í meðallagi öflugir P-gp hemlar:* Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búist er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, þ.e. tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketokonazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

*P-gp hvarfefni eða vægir hemlar:* Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og C<sub>max</sub> fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%.

*Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir:* Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

*Greipaldinsafi:* Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á  $C_{max}$  fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnað af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Sprimeo HCT.

*Furosemíð:* Þegar aliskiren var gefið samhliða furosemíði, minnkaði AUC fyrir furosemíð um 28% og  $C_{max}$  um 49%. Því er mælt með að fylgst sé með verkuninni, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, til að koma í veg fyrir hugsanlega vannýtingu furosemíðs við klínískar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload).

*Warfarin:* Ekki hefur verið lagt mat á áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins.

*Milliverkanir við fæðu:* Sýnt hefur verið fram á að fituríkar máltíðir draga verulega úr frásogi aliskirens.

#### Frekari upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíaziðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíaziða:

*Lítíum:* Tíazið draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazið aukið líkurnar á lítíumeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíaziðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náð eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

*Lyf sem gætu valdið torsades de pointes:* Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið *torsades de pointes*, sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.

*Lyf sem hafa áhrif á natriumbéttni í sermi:* Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatriumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

*Blóðþrýstingshækkandi amin (t.d. noradrenalin og adrenalin):* Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi aminum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

*Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar:* Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.

*D-vítamín og kalsíumsölt:* Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.

*Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku):* Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.

*Beta-blokkar og diazoxid:* Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíds.

*Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt:* Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecíds eða sulfínpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurínoli.

*Andkólinvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar:* Andkólinvirk lyf (t.d. atropín, biperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisapríd, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.

*Amantadíin:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns.

*Jónaskiptaresín:* Colestyramín og colestípol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milli-ferkun í lágmarki.

*Frumueyðandi lyf:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosfamíð, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

*Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.

*Áfengi, barbitúröt og ávanabindandi verkjalyf:* Samhliða gjöf tíazið þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðub undinn lágþrýsting.

*Metyldopa:* Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

*Skuggaefni sem innihalda jöð:* Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er auðin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda jöð. Leiðréttu skal vökvafjafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### **Meðganga**

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angíótensín-aldósterónkerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða þegar þau hafa verið notuð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíaziði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltafjafnvægi og blóðflagnafæð hjá föstri eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við þjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Engar sértækar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á þessari samsetningu og ætti því ekki að nota Sprimeo HCT á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða handa konum sem ráðgera þungun og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef þungun er ráðgerð skal skipta tímanlega yfir á aðra meðferð. Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT eins fljótt og hægt er.

#### Brjóstagjöf

Ekki er vítað hvort aliskiren skilst út í brjóstamjólki. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólki. Stórir skammtar af tíaziðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Sprimeo HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Sprimeo HCT skal nota eins litla skammta og hægt er.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ólíklegt er að Sprimeo HCT hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við blóðþrýstingslækkandi meðferð.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Aliskiren/hýdróklórtíazið samsetning

Sprimeo HCT hefur verið metið með tilliti til öryggis í 9 klínískum rannsóknum hjá rúmlega 3.900 sjúklingum, þar á meðal voru fleiri en 700 meðhöndlaðir lengur en í 6 mánuði og 190 lengur en í 1 ár. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Heildartíðni aukaverkana við meðferð með allt að 300 mg/25 mg af Sprimeo HCT var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin sem komið hefur fram við meðferð með Sprimeo HCT er niðurgangur. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Sprimeo HCT fyrir sig (aliskiren og hádróklórtíazið) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvort innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Sprimeo HCT.

Tíðni aukaverkananna sem tilgreindar eru hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Niðurgangur

*Niðurgangur:* Niðurgangur er skammtaháð aukaverkun af aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Sprimeo HCT 1,3% samanborið við 1,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með aliskireni eða 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með hádróklórtíaziði.

*Kalíum í sermi:* Í stórra klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu vógu gagnstæð áhrif aliskirens (150 mg eða 300 mg) og hádróklórtíaziðs (12,5 mg eða 25 mg) á kalíum í sermi, því sem næst upp á móti hvort öðru hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur hvor áhrifin ríkjandi. Hafa skal reglubundið eftirlit með þéttni kalíums í sermi til að greina mögulegt ójafnvægi í blóðsöltum hjá sjúklingum í áhættu, með reglulegu millibili (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá varðandi annað virku innihaldsefnanna geta hugsanlega átt við um Sprimeo HCT, jafnvel þótt þeirra hafi ekki orðið vart í klínískum rannsóknum.

### Aliskiren

Heildartíðni aukaverkana af meðferð með allt að 300 mg af aliskireni var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum aliskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samsetninguna.

<b>Taugakerfi</b>	
Algengar:	Sundl
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Niðurgangur
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmisviðbrögð
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar:	Útbrot, verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið eitrunardreplos húðþekju og áhrif á slímhúð í munni
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar:	Liðverkir
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Sjaldgæfar:	Bjúgur á útlimum
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar:	Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít
Mjög sjaldgæfar:	Aukið magn kreatíníns í blóði

Ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við meðferð með aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angíótensín viðtakablokka).



Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins.

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

*Hemóglóbín og hematókrít:* Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsmínkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra efna sem verka á renín-angiótensín kerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

*Kalíum í sermi:* Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gígtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið greint frá bjúg á útlimum, aukningu á kreatíníni í blóði og verulegum aukaverkunum á húð, þar með talið eitrunardreplasi húðþekju og áhrifum á slímhúð í munni.

### Hýdróklórtíazið

Hýdróklórtíazið hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Sprimeo HCT. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazið þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíaziði:

<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt:	Vanmyndunarblóðleysi
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar:	Blóðkalíumlækkun
Algengar:	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiúmlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, versnun sykurefnaskipta
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Þunglyndi, svefntruflanir
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
<b>Augu</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt:	Bráð þrönghornsgláka
<b>Hjarta</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Hjartsláttartruflanir
<b>Æðar</b>	
Algengar:	Réttstöðulágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Koma örsjaldan fyrir:	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar:	Óþægindi í kvið, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Gallteppa í lifur, gula
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar:	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ljósnaemisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir:	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drepri og drep í húðþekju
Tíðni ekki þekkt:	Regnbogaróðarþot
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Vöðvakippir
<b>Nýru og þvagsfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar:	Getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Þróttleysi, hiti
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar:	Aukning kólesteróls og þriglýseríða
Mjög sjaldgæfar:	Sykurmiga

## 4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtun Sprimeo HCT. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtunar myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Ofskömmtun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmtunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum. Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum, skal hefja stuðningsmeðferð.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (< 2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Renín hemlar (aliskiren) í blöndum með þvagræsilyfjum (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09XA52.

Sprimeo HCT sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun, sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyfið fyrir sig.

#### Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín-aldósterónkerfinu þegar það verður virkt, með því að hindra umbreytingu angiótensínógens í angiótensín I og draga úr þéttni angiótensíns I og angóatensíns II. A meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angiótensín II viðtakablokkar) valda aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi áhrifa á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð (12 mánuðir) og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettu meðferðum þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazið, kalsíumgangalokann amlodipin og beta-blokkann atenolol. Þessar samsetningar voru áhrifaríkar og þoldust vel.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi ( $\geq 65$  ára) með slagbilsháprýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótarmeðferð með hýdróklórtiazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) og háöldruðum sjúklingum (30%  $\geq 75$  ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrjú skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samanburðarrannsóknum. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða reninvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischaemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og skynddauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumhækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða  $GFR < 60$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Bráðabirgðaniðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,09, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 0,97; 1,22; tvíhliða  $p=0,17$ ). Að auki kom fram aukin tíðni alvarlegra aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu, hvað varðar fylgikvilla nýrnasjúkdóma (4,7% samanborið við 3,3%), blóðkalíumhækkun (36,9% samanborið við 27,1%), lágþrýsting (18,4% samanborið við 14,6%) og heilaslag (2,7% samanborið við 2,0%). Aukning á tíðni heilaslags sem ekki var banvænt var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

### Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að háþækniviðtaki í nýrnabærki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  dælu, hugsanlega með því að keppa um  $\text{Cl}^-$  bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

### Aliskiren /hýdróklórtíazið

Rúmlega 3.900 sjúklingar með háþrýsting fengu Sprimeo HCT einu sinni á sólarhring í klínískum rannsóknum.

Þegar Sprimeo HCT var gefið sjúklingum með háþrýsting einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta. Blóðþrýstingslækkandi verkun kemur að mestu fram á innan við 1 viku og hámarksáhrif nást yfirleitt innan 4 vikna. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Blóðþrýstingslækkandi verkun staks skammts af samsetningunni hélst í 24 klukkustundir. Þegar meðferð með aliskireni var hætt (aliskiren með eða án hýdróklórtíazið viðbótar) varð blóðþrýstingurinn smám saman (á 3-4 vikum) eins og hann var í upphafi án nokkurra merkja um skyndilega hækkun (rebound effect).

Sprimeo HCT var rannsakað í samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 2.762 sjúklingar með háþrýsting sem voru með lagbilsþrýsting  $\geq 95$  mmHg og  $< 110$  mmHg (meðaltal blóðþrýstings í upphafi 153,6/99,2 mmHg). Í þessari rannsókn olli Sprimeo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) sem nam frá 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 7,5/6,9 mmHg með lyfleysu. Blóðþrýstingslækkunin af þessum skömmtum af samsetningunni var einnig marktækt meiri en af samsvarandi skömmtum af aliskireni og hýdróklórtíaziði þegar þau voru notuð ein og sér. Samsetning aliskirens og hýdróklórtíaziðs dró úr aukinni reninvirkni í plasma af völdum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sjúklingum með háþrýsting með marktækt hækkaðan blóðþrýsting (slagbilsþrýsting  $\geq 160$  mmHg og/eða lagbilsþrýsting  $\geq 100$  mmHg), olli Sprimeo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg gefið án þess að auka skammtana smám saman frá einlyfjameðferð, marktækt oftast stjórn á slagbils-/lagbilsþrýstingi ( $< 140/90$  mmHg) samanborið við viðkomandi einlyfjameðferðir. Hjá þessu þýði olli Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri lækkun slagbils-/lagbilsþrýstings frá 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, sem er marktækt betra en fyrir viðkomandi einlyfjameðferðir. Öryggi við meðferð með samsetningunni var sambærilegt við viðkomandi einlyfjameðferðir óháð því hversu alvarlegur háþrýstingurinn var eða því hvort önnur áhætta varðandi hjarta- og æðasjúkdóma var til staðar. Lágþrýstingur og tengdar aukaverkanir voru sjaldgæfar við meðferð með samsetningunni og komu ekki oftast fram hjá öldruðum sjúklingum.

Í rannsókn hjá 880 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 300 mg af aliskireni, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 15,8/11,0 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Í rannsókn hjá 722 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 16,78/10,7 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði einu sér.

Í annarri klínískri rannsókn var verkun og öryggi Sprimeo HCT metið hjá 489 yfirviktarsjúklingum með háþrýsting sem svöruðu ekki meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði (slagbils-/lagbilsþrýstingur í upphafi var 149,4/96,8 mmHg). Hjá þessu þýði, sem erfitt er að meðhöndla, olli Sprimeo HCT blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) um 15,8/11,9 mmHg samanborið við 15,4/11,3 mmHg fyrir irbesartran/hýdróklórtíazið, 13,6/10,3 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið og 8,6/7,9 mmHg fyrir hýdróklórtíazið eitt sér, með svipuðu öryggi og fyrir hýdróklórtíazið eitt sér.

Í rannsókn hjá 183 slembuðum sjúklingum með verulegan háþrýsting (lagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu var að meðaltali  $\geq 105$  og  $< 120$  mmHg) reyndist meðferð með aliskireni ásamt möguleika á að bæta við 25 mg af hýdróklórtíaziði vera örugg og áhrifarík í að lækka blóðþrýsting.

## 5.2 Lyfjahlvörð

### Aliskiren

#### Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fíturíkar máltíðir minnka  $C_{max}$  um 85% og AUC um 70%. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

#### Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

#### Umbrot og brotthvarf

Meðalhellingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti á óbreyttu formi í hægðum (heimtur geislavirks skammts eftir inntöku = 91%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

#### Línuleiki

Útsetning fyrir aliskireni jókst lítillega meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á  $C_{max}$ . Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin er ekki í réttu hlutfalli við skammtinn. Hugsanlegt er að orsökina sé metnun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

### Hýdróklórtíazið

#### Frásög

Frásög hýdróklórtíaziðs eftir inntöku er hratt ( $t_{max}$  um 2 klst.). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu á frásög hýdróklórtíaziðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíaziðs er 70% eftir inntöku.

#### Dreifing

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazið í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

### Umbrot og brotthvarf

Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

### Aliskiren/hýdróklórtíazíð

Eftir inntöku Sprimeo HCT taflna er miðgildi tímans þar til hámarksplasmabéttni næst, innan við 1 klukkustund fyrir aliskiren og 2,5 klukkustundir fyrir hýdróklórtíazíð.

Hraði og magn frásogs Sprimeo HCT jafngilda aðgengi aliskirens og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin sitt í hvoru lagi. Svipuð áhrif af mat komu fram hjá Sprimeo HCT og fyrir innihaldsefnin gefin sitt í hvoru lagi.

### Sérstakir sjúklingahópar

Sýnt hefur verið fram á að Sprimeo HCT er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og þjóðernis.

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti Sprimeo HCT hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi sem fá meðferð með Sprimeo HCT. Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð eða verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C<sub>max</sub>; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt Sprimeo HCT hjá öldruðum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfboðaliða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum og unglíngum.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi við notkun aliskirens, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarránsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens. Engin krabbameinsvaldandi áhrif af aliskireni komu fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnrístri (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif, eiturverkanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif. Frjósemi og þroski fyrir og eftir fæðingu breyttust ekki hjá rottum.

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíazíðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazíð og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Niðurstöðurnar sem komu fram í 2 vikna og 13 vikna eitrunarránsóknum voru í samræmi við þær niðurstöður sem áður höfðu sést við meðferð með aliskireni eða hýdróklórtíazíði enu sér. Engar nýjar eða óvæntar niðurstöður komu fram sem skipta máli við meðferð hjá mönnum. Í 13 vikna eitrunarránsókninni á rottum kom fram aukin frymisbólumyndun í frumum hnoðrabeltis nýrnahetta (cellular vacuolation of the adrenal gland zona glomerulosa). Þetta kom fram hjá dýrum sem fengu meðferð með hýdróklórtíazíði en ekki hjá dýrum sem fengu aliskiren eitt sér eða burðarefni. Það var ekkert sem benti til að þetta kæmi fram af auknum alvarleika við meðferð með aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetningunni þar sem þetta kom einungis fram af lágmarks alvarleika hjá öllum dýrunum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni:

Örkristölluð sellulósa

Crospovidon

Mjólkursykurseinhýdrat

Hveitisterkja

Povidon

Magnesiumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

Talkúm

#### Töfluhúð:

Talkúm

Hýprómellósa

Macrogol

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

24 mánuðir



#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

#### **6.5 Gerð fláts og innihald**

PA/Ál/PVC – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50 eða 56 töflur.

Fjölpakkningar innihalda 90, 98 eða 280 töflur

PVC/polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.

Stakar pakkningar (rifgataðar stakskammtþynnur) innihalda 56 x 1 töflu.

Fjölpakkningar innihalda 280 töflur.

Fjölpakkningar (rifgataðar stakskammtþynnur) innihalda 98 x 1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssett.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Bretland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/683/021-040

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

23.06.2011

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## 1. HEITI LYFS

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

Hjálparefni: Hver tafla inniheldur 25 mg laktósaeinhýdrat og 24,5 mg hveitisterkju.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít, með fjólubláum undirtóni, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „CVI“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum.

Sprimeo HCT er ætlað sjúklingum sem ekki fá nægilega góða stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér.

Sprimeo HCT er ætlað til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð hjá sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni og hýdróklórtíazíði, gefnum samtímis, í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af Sprimeo HCT er ein tafla á sólarhring. Sprimeo HCT á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Sprimeo HCT.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan 1 viku og hámarksverkun kemur yfirleitt fram innan 4 vikna.

Skömmtun hjá sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg má nota til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með 300 mg af aliskireni eða 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sér eða með Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 2-4 vikna meðferð, má auka skammtinn smám saman upp að hámarki Sprimeo HCT 300 mg/25 mg á sólarhring. Skömmtunin skal vera einstaklingsbundin og aðlöguð að klínískri svörun sjúklingsins.

### Skömmtun þegar lyfið er notað til að koma í staðinn fyrir aðra meðferð

Til hægðarauka má færa sjúklinga sem nota aliskiren og hýdróklórtíazíð í sitt hvorri töflunni yfir á stöðluðu samsetninguna í Sprimeo HCT töflunum sem inniheldur sömu skammta.

### Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

### Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Sprimeo HCT fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1) eða öðrum efnunum sem eru súlfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glúkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirliði, heilaslagi, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angíótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð.

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

##### Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association (NYHA)). Nota skal Sprimeo HCT með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun vegna takmarkaðra upplýsinga um klíniska verkun og öryggi.

##### Ofsabjúgur

Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angíótensín kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angíótensín viðtakablokka (sjá kafla 4.8)).

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náð eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram kemur ofsabjúgur skal tafarlaust hættu meðferð með Sprimeo HCT og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algjörlega og endanlega horfin. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opinn.

##### Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Sprimeo HCT er hafin. Sprimeo HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

##### Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Sprimeo HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT þar til kalíumpéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug. Þrátt fyrir að blóðkalíumlækkun geti komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, getur samhliða meðferð með aliskireni dregið úr þeirri blóðkalíumlækkun. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem fá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiotensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiotensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Sprimeo HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Ekkert bendir til þess að Sprimeo HCT dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun vegna þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt vægur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Sprimeo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Sprimeo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

#### Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Sprimeo HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatíníns og þvagsýru. Ekki má nota Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða þvagþurrð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (GFR ≥ 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).

Engin reynsla er af notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiotensín kerfið, skal gæta varúðar þegar aliskiren er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdómum, lifrarsjúkdómum, sykursýki eða nýrnasjúkdómum. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiotensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

### Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm, því minniháttar breytingar á vökva- og saltafjfnvægi geta valdið lifrardái. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Engin klínísk reynsla er af notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

### Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 200 mg af ketoconazoli olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 240 mg af verapamili olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað með í meðallagi öflugum P-gp hemlum eins og ketoconazoli eða verapamili (sjá kafla 4.5).

### Ósæðar- og míturlokupregslu, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokupregslu eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

### Nýrnaslagæðarþregslu og nýrnaháþrýstingur

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþregslu öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþregslu. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín kerfið, er aukin hættu á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnaslagæðarþregslu eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

### Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

### Áhrif á efnaskipti og innkirtla

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurþoli og aukið þéttni kólesteróls, þríglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkilyfja til inntöku. Ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíazíðlutans, má ekki nota Sprimeo HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Sprimeo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Sprimeo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

### Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Sprimeo HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

### Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er sulfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir sulfónamíðum og penicillínofnæmi.

### Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT.

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar kransæðasjúkdóm valdið hjartadrepri eða heilaáfalli.

Ofnæmisviðbrögð gegn hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

### Hjálparefni

Sprimeo HCT inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lappaktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Sprimeo HCT inniheldur hveitisterku. Sjúklinga með glútenóþol mega nota lyfið. Sjúklingar með ofnæmi fyrir hveiti (sem er ekki það sama og glútenóþol) skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Upplýsingar um milliverkanir Sprimeo HCT

*Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi:* Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíaziðs. Hins vegar er buist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi:* Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Sprimeo HCT er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

*Bólgyeyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgyeyðandi verkjalyf (NSAID):* Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín kerfið, geta bólgyeyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgyeyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazíð, notuð samhliða bólgyeyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Sprimeo HCT er notað samhliða bólgyeyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:* Blóðþrýstingslækkandi áhrif Sprimeo HCT geta aukist þegar það er notað samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

#### Frekari upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahlvarfarannsóknunum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinól, isosorbíð-5-mononítrat, digoxín, metformín, amlodípín, atorvastatín, cimetíðín og hýdróklórtíazíð. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir hafa komið fram. Þar af leiðandi er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum aliskirens eða þessara lyfja sem gefin eru samhliða.

*P-glykóprótein milliverkanir:* MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampícín sem er hvati P-gp, minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta aukið styrkhlutfall milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

*Öflugir P-gp hemlar:* Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporín (200 og 600 mg) eykur C<sub>max</sub> fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C<sub>max</sub> 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

*Í meðallagi öflugir P-gp hemlar:* Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búist er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, þ.e. tvöfaldir ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þólast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketokonazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

*P-gp hvarfefni eða vægir hemlar:* Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxín, amlodípín eða cimetíðín hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatíni (80 mg), jukust AUC og C<sub>max</sub> fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%.



*Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir:* Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

*Greipaldinsafi:* Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á  $C_{max}$  fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnað af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Sprimeo HCT.

*Furosemíð:* Þegar aliskiren var gefið samhliða furosemíði, minnkaði AUC fyrir furosemíð um 28% og  $C_{max}$  um 49%. Því er mælt með að fylgst sé með verkuninni, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, til að koma í veg fyrir hugsanlega vannýtingu furosemíðs við klínískar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload).

*Warfarin:* Ekki hefur verið lagt mat á áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins.

*Milliverkanir við fæðu:* Sýnt hefur verið fram á að fituríkar máltíðir draga verulega úr frásogi aliskirens.

#### Frekari upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíaziðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíaziða:

*Lítíum:* Tíazið draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazið aukið líkurnar á lítíumeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíaziðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náð eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

*Lyf sem gætu valdið torsades de pointes:* Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið *torsades de pointes*, sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.

*Lyf sem hafa áhrif á natriumbéttni í sermi:* Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatriumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

*Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalin og adrenalin):* Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

*Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar:* Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.

*D-vítamín og kalsíumsölt:* Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.

*Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku):* Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformins vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.

*Beta-blokkar og diazoxid:* Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíds.

*Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt:* Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecíds eða sulfínpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurínoli.

*Andkólinvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegjar:* Andkólinvirk lyf (t.d. atropín, biperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegjar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegjarins, svo sem cisapríd, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.

*Amantadínn:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns.

*Jónaskiptaresín:* Colestyramín og colestípol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

*Frumueyðandi lyf:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosfamíð, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

*Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.

*Áfengi, barbítúröt og ávanabíndandi verkjalyf:* Samhliða gjöf tíazið þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adreinvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubúndinn lágþrýsting.

*Metyldopa:* Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

*Skuggaefni sem innihalda jóð:* Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda jóð. Leiðréttu skal vökvafjafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða þegar þau hafa verið notuð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíazíði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíazíðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazíð við þjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazíð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Engar sértækar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á þessari samsetningu og ætti því ekki að nota Sprimeo HCT á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða handa konum sem ráðgera þungun og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef þungun er ráðgerð skal skipta tímanlega yfir á aðra meðferð. Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT eins fljótt og hægt er.

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort aliskiren skilst út í brjóstamjólk. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Stórir skammtar af tíazíðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Sprimeo HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Sprimeo HCT skal nota eins litla skammta og hægt er.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ólíklegt er að Sprimeo HCT hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við blóðþrýstingslækkandi meðferð.

## 4.8 Aukaverkanir

### Aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetning

Sprimeo HCT hefur verið metið með tilliti til öryggis í 9 klínískum rannsóknum hjá rúmlega 3.900 sjúklingum, þar á meðal voru fleiri en 700 meðhöndlaðir lengur en í 6 mánuði og 190 lengur en í 1 ár. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Heildartíðni aukaverkana við meðferð með allt að 300 mg/25 mg af Sprimeo HCT var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin sem komið hefur fram við meðferð með Sprimeo HCT er niðurgangur. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Sprimeo HCT fyrir sig (aliskiren og hýdróklórtíazíð) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvort innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Sprimeo HCT.

Tíðni aukaverkananna sem tilgreindar eru hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Niðurgangur

*Niðurgangur:* Niðurgangur er skammtaháð aukaverkun af aliskireni. Í klínískum samanburðarránsóknum var tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Sprimeo HCT 1,3% samanborið við 1,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með aliskireni eða 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með hýdróklórtíaziði.

*Kalíum í sermi:* Í stórrí klínískri samanburðarránsókn með lyfleysu vógu gagnstæð áhrif aliskirens (150 mg eða 300 mg) og hýdróklórtíaziðs (12,5 mg eða 25 mg) á kalíum í sermi, því sem næst upp á móti hvort öðru hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur hvor áhrifin ríkjandi. Hafa skal reglubundið eftirlit með þéttni kalíums í sermi til að greina mögulegt ójafnvægi í blóðsöltum hjá sjúklingum í áhættu, með reglulegu millibili (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá varðandi annað virku innihaldsefnanna geta hugsanlega átt við um Sprimeo HCT, jafnvel þótt þeirra hafi ekki orðið varð í klínískum ránsóknum.

#### Aliskiren

Heildartíðni aukaverkana af meðferð með allt að 300 mg af aliskireni var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum aliskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samseininguna.

<b>Taugakerfi</b>	
Algengar:	Sundl
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar:	Lágbrýstingur
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Niðurgangur
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmisviðbrögð
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar:	Útbrot, verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið eitrunardreplos húðþekju og áhrif á slímhúð í munni
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar:	Liðverkir
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Sjaldgæfar:	Bjúgur á útlimum
<b>Ránsóknaniðurstöður</b>	
Algengar:	Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít
Mjög sjaldgæfar:	Aukið magn kreatíníns í blóði

Ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við meðferð með aliskireni. Í klínískum samanburðarránsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angíótensín viðtakablokka).

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins.

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

*Hemóglóbín og hematókrít:* Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsmínkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra efna sem verka á renín-angíótensín kerfið, t.d. ACE hemlar og angíótensín viðtakablokkar.

*Kalíum í sermi:* Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið greint frá bjúg á útlimum, aukningu á kreatíníni í blóði og verulegum aukaverkunum á húð, þar með talið eitrunardreplosi húðþekju og áhrifum á slímhúð í munni.

### Hýdróklórtíazið

Hýdróklórtíazið hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Sprimeo HCT. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazið þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíaziði:

<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt:	Vanmyndunarblóðleysi
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar:	Blóðkalíumlækkun
Algengar:	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesíumlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, versnun sykurfnaskipta
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Þunglyndi, svefntruflanir
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
<b>Augu</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt:	Bráð þrönghornsgláka
<b>Hjarta</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Hjartsláttartruflanir
<b>Æðar</b>	
Algengar:	Réttstöðulágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Koma örsjaldan fyrir:	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar:	Óþægindi í kvið, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Gallteppa í lifur, gula
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar:	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ljósnaemisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir:	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drepri og drep í húðþekju
Tíðni ekki þekkt:	Regnbogaróðapot
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Vöðvakippir
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar:	Getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Þróttleysi, hiti
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar:	Aukning kólesteróls og þriglýseríða
Mjög sjaldgæfar:	Sykurmiga

## 4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtun Sprimeo HCT. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtunar myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Ofskömmtun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmtunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum. Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum, skal hefja stuðningsmeðferð.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (< 2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Renín hemlar (aliskiren) í blöndum með þvagræsilyfjum (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09XA52.

Sprimeo HCT sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun, sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyfið fyrir sig.

#### Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín-aldósterónkerfinu þegar það verður virkt, með því að hindra umbreytingu angiótensínógens í angiótensín I og draga úr þéttni angiótensíns I og angóatensíns II. A meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angiótensín II viðtakablokkar) valda aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi áhrifa á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð (12 mánuðir) og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettu meðferðum þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazið, kalsíumgangalokann amlodipin og beta-blokkann atenolol. Þessar samsetningar voru áhrifaríkar og þoldust vel.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi ( $\geq 65$  ára) með slagbilsháprýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótar meðferð með hýdróklórtiazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) og háöldruðum sjúklingum (30%  $\geq 75$  ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrjár skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samanburðarrannsóknum. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða reninvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischaemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og skynddauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumhækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða  $GFR < 60$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Bráðabirgðaniðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,09, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 0,97; 1,22; tvíhliða  $p=0,17$ ). Að auki kom fram aukin tíðni alvarlegra aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu, hvað varðar fylgikvilla nýrnasjúkdóma (4,7% samanborið við 3,3%), blóðkalíumhækkun (36,9% samanborið við 27,1%), lágþrýsting (18,4% samanborið við 14,6%) og heilaslag (2,7% samanborið við 2,0%). Aukning á tíðni heilaslags sem ekki var banvænt var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.



### Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækniviðtaki í nýrnabærki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  dælu, hugsanlega með því að keppa um  $\text{Cl}^-$  bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

### Aliskiren /hýdróklórtíazið

Rúmlega 3.900 sjúklingar með háþrýsting fengu Sprimeo HCT einu sinni á sólarhring í klínískum rannsóknum.

Þegar Sprimeo HCT var gefið sjúklingum með háþrýsting einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta. Blóðþrýstingslækkandi verkun kemur að mestu fram á innan við 1 viku og hámarksáhrif nást yfirleitt innan 4 vikna. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Blóðþrýstingslækkandi verkun staks skammts af samsetningunni hélst í 24 klukkustundir. Þegar meðferð með aliskireni var hætt (aliskiren með eða án hýdróklórtíazið viðbótar) varð blóðþrýstingurinn smám saman (á 3-4 vikum) eins og hann var í upphafi án nokkurra merkja um skyndilega hækkun (rebound effect).

Sprimeo HCT var rannsakað í samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 2.762 sjúklingar með háþrýsting sem voru með lagbilsþrýsting  $\geq 95$  mmHg og  $< 110$  mmHg (meðaltal blóðþrýstings í upphafi 153,6/99,2 mmHg). Í þessari rannsókn olli Sprimeo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) sem nam frá 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 7,5/6,9 mmHg með lyfleysu. Blóðþrýstingslækkunin af þessum skömmtum af samsetningunni var einnig marktækt meiri en af samsvarandi skömmtum af aliskireni og hýdróklórtíaziði þegar þau voru notuð ein og sér. Samsetning aliskirens og hýdróklórtíaziðs dró úr aukinni reninvirkni í plasma af völdum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sjúklingum með háþrýsting með marktækt hækkaðan blóðþrýsting (slagbilsþrýsting  $\geq 160$  mmHg og/eða lagbilsþrýsting  $\geq 100$  mmHg), olli Sprimeo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg gefið án þess að auka skammtana smám saman frá einlyfjameðferð, marktækt oftast stjórn á slagbils-/lagbilsþrýstingi ( $< 140/90$  mmHg) samanborið við viðkomandi einlyfjameðferðir. Hjá þessu þýði olli Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri lækkun slagbils-/lagbilsþrýstings frá 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, sem er marktækt betra en fyrir viðkomandi einlyfjameðferðir. Öryggi við meðferð með samsetningunni var sambærilegt við viðkomandi einlyfjameðferðir óháð því hversu alvarlegur háþrýstingurinn var eða því hvort önnur áhætta varðandi hjarta- og æðasjúkdóma var til staðar. Lágþrýstingur og tengdar aukaverkanir voru sjaldgæfar við meðferð með samsetningunni og komu ekki oftast fram hjá öldruðum sjúklingum.

Í rannsókn hjá 880 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 300 mg af aliskireni, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 15,8/11,0 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Í rannsókn hjá 722 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 16,78/10,7 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði einu sér.

Í annarri klínískri rannsókn var verkun og öryggi Sprimeo HCT metið hjá 489 yfirviktarsjúklingum með háþrýsting sem svöruðu ekki meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði (slagbils-/lagbilsþrýstingur í upphafi var 149,4/96,8 mmHg). Hjá þessu þýði, sem erfitt er að meðhöndla, olli Sprimeo HCT blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) um 15,8/11,9 mmHg samanborið við 15,4/11,3 mmHg fyrir irbesartran/hýdróklórtíazið, 13,6/10,3 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið og 8,6/7,9 mmHg fyrir hýdróklórtíazið eitt sér, með svipuðu öryggi og fyrir hýdróklórtíazið eitt sér.

Í rannsókn hjá 183 slembuðum sjúklingum með verulegan háþrýsting (lagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu var að meðaltali  $\geq 105$  og  $< 120$  mmHg) reyndist meðferð með aliskireni ásamt möguleika á að bæta við 25 mg af hýdróklórtíaziði vera örugg og áhrifarík í að lækka blóðþrýsting.

## 5.2 Lyfjahlvörð

### Aliskiren

#### Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fíturíkar máltíðir minnka  $C_{max}$  um 85% og AUC um 70%. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

#### Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

#### Umbrot og brotthvarf

Meðalhellingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti á óbreyttu formi í hægðum (heimtur geislavirks skammts eftir inntöku = 91%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

#### Línuleiki

Útsetning fyrir aliskireni jókst lítillega meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á  $C_{max}$ . Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin er ekki í réttu hlutfalli við skammtinn. Hugsanlegt er að orsökina sé metnun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

### Hýdróklórtíazið

#### Frásög

Frásög hýdróklórtíaziðs eftir inntöku er hratt ( $t_{max}$  um 2 klst.). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu á frásög hýdróklórtíaziðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíaziðs er 70% eftir inntöku.

#### Dreifing

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazið í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

### Umbrot og brotthvarf

Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

### Aliskiren/hýdróklórtíazíð

Eftir inntöku Sprimeo HCT taflna er miðgildi tímans þar til hámarksplasmabéttni næst, innan við 1 klukkustund fyrir aliskiren og 2,5 klukkustundir fyrir hýdróklórtíazíð.

Hraði og magn frásogs Sprimeo HCT jafngilda aðgengi aliskirens og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin sitt í hvoru lagi. Svipuð áhrif af mat komu fram hjá Sprimeo HCT og fyrir innihaldsefnin gefin sitt í hvoru lagi.

### Sérstakir sjúklingahópar

Sýnt hefur verið fram á að Sprimeo HCT er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og þjóðernis.

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti Sprimeo HCT hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi sem fá meðferð með Sprimeo HCT. Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð eða verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C<sub>max</sub>; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt Sprimeo HCT hjá öldruðum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfboðaliða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum og unglíngum.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi við notkun aliskirens, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarránsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens. Engin krabbameinsvaldandi áhrif af aliskireni komu fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnrístri (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif, eiturverkanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif. Frjósemi og þroski fyrir og eftir fæðingu breyttust ekki hjá rottum.

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíazíðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazíð og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Niðurstöðurnar sem komu fram í 2 vikna og 13 vikna eitrunarránsóknum voru í samræmi við þær niðurstöður sem áður höfðu sést við meðferð með aliskireni eða hýdróklórtíazíði enu sér. Engar nýjar eða óvæntar niðurstöður komu fram sem skipta máli við meðferð hjá mönnum. Í 13 vikna eitrunarránsókninni á rottum kom fram aukin frymisbólumyndun í frumum hnoðrabeltis nýrnahetta (cellular vacuolation of the adrenal gland zona glomerulosa). Þetta kom fram hjá dýrum sem fengu meðferð með hýdróklórtíazíði en ekki hjá dýrum sem fengu aliskiren eitt sér eða burðarefni. Það var ekkert sem benti til að þetta kæmi fram af auknum alvarleika við meðferð með aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetningunni þar sem þetta kom einungis fram af lágmarks alvarleika hjá öllum dýrunum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni:

Örkristölluð sellulósa  
Crosopovidon  
Mjólkursykurseinhýdrat  
Hveitisterkja  
Povidon  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Talkúm

#### Töfluhúð:

Talkúm  
Hýprómellósa  
Macrogol  
Títantvíoxíð (E171)  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Svart járnnoxíð (E172)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

24 mánuðir

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

#### **6.5 Gerð fláts og innihald**

PA/Ál/PVC – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50 eða 56 töflur.

Fjölpakkningar innihalda 90, 98 eða 280 töflur

PVC/polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.

Stakar pakkningar (rifgataðar stakskammtþynnur) innihalda 56 x 1 töflu.

Fjölpakkningar innihalda 280 töflur.

Fjölpakkningar (rifgataðar stakskammtþynnur) innihalda 98 x 1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssett.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Bretland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/683/041-060

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

23.06.2011

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## 1. HEITI LYFS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

Hjálparefni: Hver tafla inniheldur 50 mg laktósaeinhýdrat og 49 mg hveitisterkju.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósugul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „CVV“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum.

Sprimeo HCT er ætlað sjúklingum sem ekki fá nægilega góða stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér.

Sprimeo HCT er ætlað til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð hjá sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni og hýdróklórtíazíði, gefnum samtímis, í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af Sprimeo HCT er ein tafla á sólarhring. Sprimeo HCT á að taka ásamt léttu máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Sprimeo HCT.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan 1 viku og hámarksverkun kemur yfirleitt fram innan 4 vikna.

Skömmun hjá sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni eða hýdróklórtíazíði einu sér

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg má nota til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki næst hjá nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með 300 mg af aliskireni eða 25 mg af hýdróklórtíazíði einu sér eða með Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg eða Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 2-4 vikna meðferð, má auka skammtinn smám saman upp að hámarki Sprimeo HCT 300 mg/25 mg á sólarhring. Skömmunin skal vera einstaklingsbundin og aðlöguð að klínískri svörun sjúklingsins.

### Skömmtun þegar lyfið er notað til að koma í staðinn fyrir aðra meðferð

Til hægðarauka má færa sjúklinga sem nota aliskiren og hýdróklórtíazíð í sitt hvorri töflunni yfir á stöðluðu samsetninguna í Sprimeo HCT töflunum sem inniheldur sömu skammta.

### Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

### Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Sprimeo HCT fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1) eða öðrum efnunum sem eru súlfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glúkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirliði, heilaslagi, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angíótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð.

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

##### Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association (NYHA)). Nota skal Sprimeo HCT með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun vegna takmarkaðra upplýsinga um klíniska verkun og öryggi.

##### Ofsabjúgur

Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angíótensín kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angíótensín viðtakablokka (sjá kafla 4.8)).

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í auknum hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náð eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram kemur ofsabjúgur skal tafarlaust hættu meðferð með Sprimeo HCT og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algjörlega og endanlega horfin. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opinn.

##### Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Sprimeo HCT er hafin. Sprimeo HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

##### Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Sprimeo HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiúmlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT þar til kalíumpéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug. Þrátt fyrir að blóðkalíumlækkun geti komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, getur samhliða meðferð með aliskireni dregið úr þeirri blóðkalíumlækkun. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem fá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).



Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angíótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Sprimeo HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Ekkert bendir til þess að Sprimeo HCT dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun vegna þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt vægur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Sprimeo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Sprimeo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

#### Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Sprimeo HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatíníns og þvagsýru. Ekki má nota Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða þvagþurrð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (GFR ≥ 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).

Engin reynsla er af notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín kerfið, skal gæta varúðar þegar aliskiren er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdómum, lifrarsjúkdómum, sykursýki eða nýrnasjúkdómum. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angíótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

### Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm, því minniháttar breytingar á vökva- og saltafjfnvægi geta valdið lifrardái. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Sprimeo HCT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Engin klínísk reynsla er af notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

### Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 200 mg af ketoconazoli olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 240 mg af verapamili olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað með í meðallagi öflugum P-gp hemlum eins og ketoconazoli eða verapamili (sjá kafla 4.5).

### Ósæðar- og míturlokupregslu, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokupregslu eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

### Nýrnslagæðarþregslu og nýrnaháþrýstingur

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Sprimeo HCT hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþregslu öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþregslu. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, er aukin hættu á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþregslu eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

### Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

### Áhrif á efnaskipti og innkirtla

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurbóli og aukið þétni kólesteróls, þríglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkilyfja til inntöku. Ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíazíðlutans, má ekki nota Sprimeo HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Sprimeo HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Sprimeo HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþétni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

### Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Sprimeo HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

### Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er sulfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir sulfónamíðum og penicillínofnæmi.

### Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT.

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar kransæðasjúkdóm valdið hjartadrepri eða heilaáfalli.

Ofnæmisviðbrögð gegn hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

### Hjálparefni

Sprimeo HCT inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lappaktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Sprimeo HCT inniheldur hveitisterku. Sjúklinga með glútenóþol mega nota lyfið. Sjúklingar með ofnæmi fyrir hveiti (sem er ekki það sama og glútenóþol) skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Upplýsingar um milliverkanir Sprimeo HCT

*Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi:* Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíaziðs. Hins vegar er buist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi:* Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Sprimeo HCT er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

*Bólgyeyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cyklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgyeyðandi verkjalyf (NSAID):* Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín kerfið, geta bólgyeyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgyeyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazíð, notuð samhliða bólgyeyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Sprimeo HCT er notað samhliða bólgyeyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:* Blóðþrýstingslækkandi áhrif Sprimeo HCT geta aukist þegar það er notað samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

#### Frekari upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinól, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hýdróklórtíazíð. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir hafa komið fram. Þar af leiðandi er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum aliskirens eða þessara lyfja sem gefin eru samhliða.

*P-glykóprótein milliverkanir:* MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin sem er hvati P-gp, minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta aukið styrkhlutfall milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

*Öflugir P-gp hemlar:* Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C<sub>max</sub> fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C<sub>max</sub> 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

*Í meðallagi öflugir P-gp hemlar:* Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búist er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, þ.e. tvöfaldir ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketokonazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

*P-gp hvarfefni eða vægir hemlar:* Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og C<sub>max</sub> fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%.

*Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir:* Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

*Greipaldinsafi:* Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækun á  $C_{max}$  fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Sprimeo HCT.

*Furosemíð:* Þegar aliskiren var gefið samhliða furosemíði, minnkaði AUC fyrir furosemíð um 28% og  $C_{max}$  um 49%. Því er mælt með að fylgst sé með verkuninni, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, til að koma í veg fyrir hugsanlega vannýtingu furosemíðs við klínískar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload).

*Warfarin:* Ekki hefur verið lagt mat á áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins.

*Milliverkanir við fæðu:* Sýnt hefur verið fram á að fituríkar máltíðir draga verulega úr frásogi aliskirens.

#### Frekari upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíaziðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíaziða:

*Lítíum:* Tíazið draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazið aukið líkurnar á lítíumeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíaziðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náð eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

*Lyf sem gætu valdið torsades de pointes:* Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið *torsades de pointes*, sérstaklega lyf við hjartsláttaröreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.

*Lyf sem hafa áhrif á natriumbéttni í sermi:* Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatriumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

*Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalin og adrenalin):* Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

*Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar:* Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.

*D-vítamín og kalsíumsölt:* Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.

*Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku):* Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformins vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.

*Beta-blokkar og diazoxid:* Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxids.

*Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt:* Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecids eða sulfínpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.

*Andkólinvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegjar:* Andkólinvirk lyf (t.d. atropin, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegjar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegjarins, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.

*Amantadin:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

*Jónaskiptaresín:* Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

*Frumueyðandi lyf:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosfamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

*Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun:* Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.

*Áfengi, barbitúröt og ávanabindandi verkjalyf:* Samhliða gjöf tíazið þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.

*Metyldopa:* Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

*Skuggaefni sem innihalda jod:* Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda jod. Leiðréttu skal vökvafjafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða þegar þau hafa verið notuð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíazíði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíazíðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazíð við þjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazíð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Engar sértækar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á þessari samsetningu og ætti því ekki að nota Sprimeo HCT á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða handa konum sem ráðgera þungun og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef þungun er ráðgerð skal skipta tímanlega yfir á aðra meðferð. Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Sprimeo HCT eins fljótt og hægt er.

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort aliskiren skilst út í brjóstamjólki. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólki. Stórir skammtar af tíazíðum sem valda mikið auknum þvagliátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Sprimeo HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Sprimeo HCT skal nota eins litla skammta og hægt er.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ólíklegt er að Sprimeo HCT hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við blóðþrýstingslækkandi meðferð.

## 4.8 Aukaverkanir

### Aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetning

Sprimeo HCT hefur verið metið með tilliti til öryggis í 9 klínískum rannsóknum hjá rúmlega 3.900 sjúklingum, þar á meðal voru fleiri en 700 meðhöndlaðir lengur en í 6 mánuði og 190 lengur en í 1 ár. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Heildartíðni aukaverkana við meðferð með allt að 300 mg/25 mg af Sprimeo HCT var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin sem komið hefur fram við meðferð með Sprimeo HCT er niðurgangur. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Sprimeo HCT fyrir sig (aliskiren og hýdróklórtíazíð) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvort innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Sprimeo HCT.

Tíðni aukaverkananna sem tilgreindar eru hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Niðurgangur

*Niðurgangur:* Niðurgangur er skammtaháð aukaverkun af aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Sprimeo HCT 1,3% samanborið við 1,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með aliskireni eða 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með hýdróklórtíaziði.

*Kalíum í sermi:* Í stórrí klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu vógu gagnstæð áhrif aliskirens (150 mg eða 300 mg) og hýdróklórtíaziðs (12,5 mg eða 25 mg) á kalíum í sermi, því sem næst upp á móti hvort öðru hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur hvor áhrifin ríkjandi. Hafa skal reglubundið eftirlit með þéttni kalíums í sermi til að greina mögulegt ójafnvægi í blóðsöltum hjá sjúklingum í áhættu, með reglulegu millibili (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá varðandi annað virku innihaldsefnanna geta hugsanlega átt við um Sprimeo HCT, jafnvel þótt þeirra hafi ekki orðið varð í klínískum rannsóknum.

#### Aliskiren

Heildartíðni aukaverkana af meðferð með allt að 300 mg af aliskireni var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum aliskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samseininguna.

<b>Taugakerfi</b>	
Algengar:	Sundl
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar:	Lágbrýstingur
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Niðurgangur
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmisviðbrögð
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar:	Útbrot, verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið eitrunardreplos húðþekju og áhrif á slímhúð í munni
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar:	Liðverkir
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Sjaldgæfar:	Bjúgur á útlimum
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar:	Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít
Mjög sjaldgæfar:	Aukið magn kreatíníns í blóði

Ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við meðferð með aliskireni. Í klínískum samanburðarrannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.



Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angíótensín viðtakablokka).

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins.

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

*Hemóglóbín og hematókrít:* Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsmínkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra efna sem verka á renín-angíótensín kerfið, t.d. ACE hemlar og angíótensín viðtakablokkar.

*Kalíum í sermi:* Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið greint frá bjúg á útlimum, aukningu á kreatíníni í blóði og verulegum aukaverkunum á húð, þar með talið eitrunardreplosi húðþekju og áhrifum á slímhúð í munni.

### Hýdróklórtíazið

Hýdróklórtíazið hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Sprimeo HCT. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazið þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíaziði:

<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt:	Vanmyndunarblóðleysi
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar:	Blóðkalíumlækkun
Algengar:	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiúmlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, versnun sykurfnaskipta
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Þunglyndi, svefntruflanir
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
<b>Augu</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt:	Bráð þrönghornsgláka
<b>Hjarta</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Hjartsláttartruflanir
<b>Æðar</b>	
Algengar:	Réttstöðulágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Koma örsjaldan fyrir:	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar:	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar:	Óþægindi í kvið, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Gallteppa í lifur, gula
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar:	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ljósnaemisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir:	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drepri og drep í húðþekju
Tíðni ekki þekkt:	Regnbogaróðarþot
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Vöðvakippir
<b>Nýru og þvagsfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar:	Getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Tíðni ekki þekkt:	Þróttleysi, hiti
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar:	Aukning kólesteróls og þriglýseríða
Mjög sjaldgæfar:	Sykurmiga

## 4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtun Sprimeo HCT. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtunar myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Ofskömmtun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmtunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum. Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum, skal hefja stuðningsmeðferð.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (< 2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Renín hemlar (aliskiren) í blöndum með þvagræsilyfjum (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09XA52.

Sprimeo HCT sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun, sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyfið fyrir sig.

#### Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín-aldósterónkerfinu þegar það verður virkt, með því að hindra umbreytingu angiótensínógens í angiótensín I og draga úr þéttni angiótensíns I og angóatensíns II. A meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angiótensín II viðtakablokkar) valda aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi áhrifa á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð (12 mánuðir) og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettum meðferðum þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazið, kalsíumgangalokann amlodipin og beta-blokkann atenolol. Þessar samsetningar voru áhrifaríkar og þoldust vel.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi ( $\geq 65$  ára) með slagbilsháprýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótarmeðferð með hýdróklórtiazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) og háöldruðum sjúklingum (30%  $\geq 75$  ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrjú skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klíniskum samanburðarrannsóknum. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða reninvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischaemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og skynddauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumhækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða  $GFR < 60$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Bráðabirgðaniðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,09, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 0,97; 1,22; tvíhliða  $p=0,17$ ). Að auki kom fram aukin tíðni alvarlegra aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu, hvað varðar fylgikvilla nýrnasjúkdóma (4,7% samanborið við 3,3%), blóðkalíumhækkun (36,9% samanborið við 27,1%), lágþrýsting (18,4% samanborið við 14,6%) og heilaslag (2,7% samanborið við 2,0%). Aukning á tíðni heilaslags sem ekki var banvænt var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

### Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækniviðtaki í nýrnaberkni er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl<sup>-</sup> bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

### Aliskiren /hýdróklórtíazið

Rúmlega 3.900 sjúklingar með háþrýsting fengu Sprimeo HCT einu sinni á sólarhring í klínískum rannsóknum.

Þegar Sprimeo HCT var gefið sjúklingum með háþrýsting einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta. Blóðþrýstingslækkandi verkun kemur að mestu fram á innan við 1 viku og hámarksáhrif nást yfirleitt innan 4 vikna. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Blóðþrýstingslækkandi verkun staks skammts af samsetningunni hélst í 24 klukkustundir. Þegar meðferð með aliskireni var hætt (aliskiren með eða án hýdróklórtíazið viðbótar) varð blóðþrýstingurinn smám saman (á 3-4 vikum) eins og hann var í upphafi án nokkurra merkja um skyndilega hækkun (rebound effect).

Sprimeo HCT var rannsakað í samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 2.762 sjúklingar með háþrýsting sem voru með lagbilsþrýsting  $\geq 95$  mmHg og  $< 110$  mmHg (meðaltal blóðþrýstings í upphafi 153,6/99,2 mmHg). Í þessari rannsókn olli Sprimeo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) sem nam frá 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 7,5/6,9 mmHg með lyfleysu. Blóðþrýstingslækkunin af þessum skömmtum af samsetningunni var einnig marktækt meiri en af samsvarandi skömmtum af aliskireni og hýdróklórtíaziði þegar þau voru notuð ein og sér. Samsetning aliskirens og hýdróklórtíaziðs dró úr aukinni reninvirkni í plasma af völdum hýdróklórtíaziðs.

Hjá sjúklingum með háþrýsting með marktækt hækkaðan blóðþrýsting (slagbilsþrýsting  $\geq 160$  mmHg og/eða lagbilsþrýsting  $\geq 100$  mmHg), olli Sprimeo HCT í skömmtum frá 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg gefið án þess að auka skammtana smám saman frá einlyfjameðferð, marktækt oftast stjórn á slagbils-/lagbilsþrýstingi ( $< 140/90$  mmHg) samanborið við viðkomandi einlyfjameðferðir. Hjá þessu þýði olli Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg skammtaháðri lækkun slagbils-/lagbilsþrýstings frá 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, sem er marktækt betra en fyrir viðkomandi einlyfjameðferðir. Öryggi við meðferð með samsetningunni var sambærilegt við viðkomandi einlyfjameðferðir óháð því hversu alvarlegur háþrýstingurinn var eða því hvort önnur áhætta varðandi hjarta- og æðasjúkdóma var til staðar. Lágþrýstingur og tengdar aukaverkanir voru sjaldgæfar við meðferð með samsetningunni og komu ekki oftast fram hjá öldruðum sjúklingum.

Í rannsókn hjá 880 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 300 mg af aliskireni, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 15,8/11,0 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Í rannsókn hjá 722 slembuðum sjúklingum sem svöruðu ekki nægjanlega meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði, olli samsetning aliskirens/hýdróklórtíaziðs 300 mg/25 mg lækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi um 16,78/10,7 mmHg, sem var marktækt meira en við meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði einu sér.

Í annarri klínískri rannsókn var verkun og öryggi Sprimeo HCT metið hjá 489 yfirviktarsjúklingum með háþrýsting sem svöruðu ekki meðferð með 25 mg af hýdróklórtíaziði (slagbils-/lagbilsþrýstingur í upphafi var 149,4/96,8 mmHg). Hjá þessu þýði, sem erfitt er að meðhöndla, olli Sprimeo HCT blóðþrýstingslækkun (slagbil/lagbil) um 15,8/11,9 mmHg samanborið við 15,4/11,3 mmHg fyrir irbesartran/hýdróklórtíazið, 13,6/10,3 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið og 8,6/7,9 mmHg fyrir hýdróklórtíazið eitt sér, með svipuðu öryggi og fyrir hýdróklórtíazið eitt sér.

Í rannsókn hjá 183 slembuðum sjúklingum með verulegan háþrýsting (lagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu var að meðaltali  $\geq 105$  og  $< 120$  mmHg) reyndist meðferð með aliskireni ásamt möguleika á að bæta við 25 mg af hýdróklórtíaziði vera örugg og áhrifarík í að lækka blóðþrýsting.

## 5.2 Lyfjahlvörð

### Aliskiren

#### Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fíturíkar máltíðir minnka  $C_{max}$  um 85% og AUC um 70%. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

#### Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

#### Umbrot og brotthvarf

Meðalhellingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti á óbreyttu formi í hægðum (heimtur geislavirks skammts eftir inntöku = 91%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

#### Línuleiki

Útsetning fyrir aliskireni jókst lítillega meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á  $C_{max}$ . Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin er ekki í réttu hlutfalli við skammtinn. Hugsanlegt er að orsökina sé metnun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

### Hýdróklórtíazið

#### Frásög

Frásög hýdróklórtíaziðs eftir inntöku er hratt ( $t_{max}$  um 2 klst.). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu á frásög hýdróklórtíaziðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíaziðs er 70% eftir inntöku.

#### Dreifing

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazið í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

### Umbrot og brotthvarf

Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

### Aliskiren/hýdróklórtíazíð

Eftir inntöku Sprimeo HCT taflna er miðgildi tímans þar til hámarksplasmabéttni næst, innan við 1 klukkustund fyrir aliskiren og 2,5 klukkustundir fyrir hýdróklórtíazíð.

Hraði og magn frásogs Sprimeo HCT jafngilda aðgengi aliskirens og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin sitt í hvoru lagi. Svipuð áhrif af mat komu fram hjá Sprimeo HCT og fyrir innihaldsefnin gefin sitt í hvoru lagi.

### Sérstakir sjúklingahópar

Sýnt hefur verið fram á að Sprimeo HCT er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og þjóðernis.

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti Sprimeo HCT hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi sem fá meðferð með Sprimeo HCT. Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Sprimeo HCT handa sjúklingum með þvagþurrð eða verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og ekki má nota Sprimeo HCT samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C<sub>max</sub>; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt Sprimeo HCT hjá öldruðum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfboðaliða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum og unglungum.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi við notkun aliskirens, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens. Engin krabbameinsvaldandi áhrif af aliskireni komu fram í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnrístri (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif, eiturverkanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif. Frjósemi og þroski fyrir og eftir fæðingu breyttust ekki hjá rottum.

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíazíðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazíð og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Niðurstöðurnar sem komu fram í 2 vikna og 13 vikna eitrunarránsóknunum voru í samræmi við þær niðurstöður sem áður höfðu sést við meðferð með aliskireni eða hýdróklórtíazíði enu sér. Engar nýjar eða óvæntar niðurstöður komu fram sem skipta máli við meðferð hjá mönnum. Í 13 vikna eitrunarránsókninni á rottum kom fram aukin frymisbólumyndun í frumum hnoðrabeltis nýrnahetta (cellular vacuolation of the adrenal gland zona glomerulosa). Þetta kom fram hjá dýrum sem fengu meðferð með hýdróklórtíazíði en ekki hjá dýrum sem fengu aliskiren eitt sér eða burðarefni. Það var ekkert sem benti til að þetta kæmi fram af auknum alvarleika við meðferð með aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetningunni þar sem þetta kom einungis fram af lágmarks alvarleika hjá öllum dýrunum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni:

Örkristölluð sellulósa

Crospovidon

Mjólkursykurseinhýdrat

Hveitisterkja

Povidon

Magnesiumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

Talkúm

#### Töfluhúð:

Talkúm

Hýprómellósa

Macrogol

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

24 mánuðir



#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PA/Ál/PVC – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50 eða 56 töflur.

Fjölpakkningar innihalda 90, 98 eða 280 töflur

PVC/polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) – Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.

Stakar pakkningar (rifgataðar stakskammtþynnur) innihalda 56 x 1 töflu.

Fjölpakkningar innihalda 280 töflur.

Fjölpakkningar (rifgataðar stakskammtþynnur) innihalda 98 x 1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssett.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Bretland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/683/061-080

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

23.06.2011

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát sem lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

### Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal leggja sérhverja uppfærslu á áætlun um áhættustjórnun fram samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **SKYLDA TIL AÐGERÐA EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka.

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi skal leggja fram endanlegar niðurstöður og rannsóknarskýrslu fyrir virka meðferðarhlutann í ALTITUDE rannsókninni þegar það liggur fyrir.	31. júlí 2012
Markaðsleyfishafi skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun sem lýsir á fullnægjandi hátt öllu því sem þarf að hafa í huga varðandi öryggi, lyfjagátaraðgerðum og aðgerðum sem hannaðar eru til að skilgreina, lýsa, koma í veg fyrir eða draga úr áhættu.	Innan mánaðar frá samþykki framkvæmdastjórnar Evrópu-sambandsins (Commission Decision)

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazið

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 filmhúðaðar töflur  
14 filmhúðaðar töflur  
28 filmhúðaðar töflur  
30 filmhúðaðar töflur  
50 filmhúðaðar töflur  
56 filmhúðaðar töflur  
90 filmhúðaðar töflur  
98 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/683/010	7 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/011	14 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/012	28 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/013	30 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/014	50 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/015	56 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/016	56 filmhúðaðar töflur (56x1; rifgataðar stakskammtaþynnur)
EU/1/11/683/017	90 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/018	98 filmhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 filmuhúðaðar töflur  
14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
50 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)**

**ÞYNNA (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.  
49 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/683/020	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/683/019	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FJÖLPÁKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.  
30 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 3 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 30 töflur.  
49 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PVC/PCTFE  
BYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

98 filmuhúðaðar töflur  
Fjölpakkning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.  
280 filmuhúðaðar töflur  
Fjölpakkning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/683/019	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)
EU/1/11/683/020	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PA/ÁL/PVC  
BYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

98 filmuhúðaðar töflur  
Fjölþakning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.  
280 filmuhúðaðar töflur  
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.  
90 filmuhúðaðar töflur  
Fjölþakning sem inniheldur 3 öskjur sem hver inniheldur 30 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazið

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 filmuhúðaðar töflur  
14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
50 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur  
98 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/683/030	7 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/031	14 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/032	28 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/033	30 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/034	50 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/035	56 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/036	56 filmhúðaðar töflur (56x1; rifgataðar stakskammtaþynnur)
EU/1/11/683/037	90 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/038	98 filmhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Spriemo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazið

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 filmuhúðaðar töflur  
14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
50 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)**

**ÞYNNA (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazið

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.  
49 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/683/040	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/683/039	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.  
30 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 3 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 30 töflur.  
49 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FJÖLPÁKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PVC/PCTFE BYNNUM

#### 1. HEITI LYFS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

#### 3. HJÁLPAFENI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur  
Fjölpakkning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.  
280 filmuhúðaðar töflur  
Fjölpakkning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/683/039	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)
EU/1/11/683/040	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PA/ÁL/PVC  
BYNNUM****1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

98 filmuhúðaðar töflur  
Fjölþakning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.  
280 filmuhúðaðar töflur  
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.  
90 filmuhúðaðar töflur  
Fjölþakning sem inniheldur 3 öskjur sem hver inniheldur 30 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazið

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 filmuhúðaðar töflur  
14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
50 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur  
98 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/683/050	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/683/051	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/683/052	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/683/053	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/683/054	50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/683/055	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/683/056	56 filmuhúðaðar töflur (56x1; rifgataðar stakskammtaþynnur)
EU/1/11/683/057	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/683/058	98 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 filmuhúðaðar töflur  
14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
50 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)**

**ÞYNNA (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Spriemo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.  
49 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/683/060	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/683/059	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtaþynnur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.  
30 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 3 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 30 töflur.  
49 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FJÖLPÁKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PVC/PCTFE BYNNUM

#### 1. HEITI LYFS

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur  
Fjölpakkning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.  
280 filmuhúðaðar töflur  
Fjölpakkning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/683/059	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)
EU/1/11/683/060	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PA/ÁL/PVC BYNNUM

#### 1. HEITI LYFS

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur  
Fjölþakning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.  
280 filmuhúðaðar töflur  
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.  
90 filmuhúðaðar töflur  
Fjölþakning sem inniheldur 3 öskjur sem hver inniheldur 30 töflur.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazið

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 filmuhúðaðar töflur  
14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
50 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur  
98 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/683/070	7 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/071	14 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/072	28 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/073	30 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/074	50 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/075	56 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/076	56 filmhúðaðar töflur (56x1; rifgataðar stakskammtaþynnur)
EU/1/11/683/077	90 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/683/078	98 filmhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazið

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 filmuhúðaðar töflur  
14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
50 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)**

**ÞYNNA (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁL/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PVC/PCTFE ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazið

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkingu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.  
49 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkingu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/683/080	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)
EU/1/11/683/079	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLÁA RAMMANS) MEÐ PA/ÁL/PVC ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.  
30 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 3 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 30 töflur.  
49 filmuhúðaðar töflur  
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PVC/PCTFE BYNNUM

#### 1. HEITI LYFS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur  
Fjölpakkning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.  
280 filmuhúðaðar töflur  
Fjölpakkning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/683/079	98 filmuhúðaðar töflur (2x49; rifgataðar stakskammtapynnur)
EU/1/11/683/080	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM) MEÐ PA/ÁL/PVC  
BYNNUM****1. HEITI LYFS**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur og hveitisterkju.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

98 filmuhúðaðar töflur  
Fjölpakkning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.  
280 filmuhúðaðar töflur  
Fjölpakkning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.  
90 filmuhúðaðar töflur  
Fjölpakkning sem inniheldur 3 öskjur sem hver inniheldur 30 töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**B. FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

**Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur**

**Primeo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur**

**Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur**

**Primeo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur**

Aliskiren/hýdróklórtíazíð

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

### Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Primeo HCT og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Primeo HCT
3. Hvernig nota á Primeo HCT
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Primeo HCT
6. Aðrar upplýsingar

## 1. UPPLÝSINGAR UM PRIMEO HCT OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Í Primeo HCT töflum eru tvö virk innihaldsefni sem nefnast aliskiren og hýdróklórtíazíð. Bæði efnin hjálpa til við að ná stjórn á háum blóðþrýstingi (háþrýstingi).

Aliskiren er efni sem tilheyrir nýjum lyfjaflokki sem kallast renínhemlar. Þeir minnka það magn angíótensíns II sem líkaminn getur myndað. Angíótensín II veldur því að æðarnar dragast saman, sem hækkar blóðþrýsting. Þegar magn angíótensíns II minnkar slaknar á æðunum, sem lækkar blóðþrýsting.

Hýdróklórtíazíð er þvagræsilyf af flokki tíazíða. Hýdróklórtíazíð eykur þvaglosun, sem einnig lækkar blóðþrýsting.

Hár blóðþrýstingur eykur álag á hjarta og slagæðar. Ef þetta ástand varir lengi getur það leitt til skemmda á æðum í heila, hjarta og nýrum og getur leitt til heilaslags, hjartabilunar, hjartaáfalls eða nýrnabilunar. Með því að lækka blóðþrýsting niður í eðlileg gildi dregur úr hættu á þessum sjúkdómum.

Primeo HCT er notað til meðferðar við háum blóðþrýstingi.

## 2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA SPRIMEO HCT

### Ekki má nota Sprimeo HCT

- ef þú ert með ofnæmi fyrir aliskireni eða hýdróklórtíazíði, súlfónamíðafleiðum (lyf sem notuð eru við sýkingum í brjóstholi eða þvagfærum) eða einhverju öðru innihaldsefni Sprimeo HCT. Þeir sem telja sig hugsanlega hafa ofnæmi fyrir lyfinu eiga að leita ráða hjá lækni áður en byrjað er að nota Sprimeo HCT.
- ef þú hefur fundið fyrir eftirtöldum gerðum ofsabjúgs (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu):
  - ofsabjúg við notkun aliskirens.
  - arfgengum ofsabjúg.
  - ofsabjúg án þekktrar ástæðu.
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Sprimeo HCT snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“.)
- ef þú ert á þriðja til níunda mánuði meðgöngu.
- ef þú ert með alvarlegan lifrar- eða nýrnasjúkdóm.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum eða natríum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).
- ef þú notar ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofnæmishúðbólgu), itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum) eða kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv.,
  - eða
  - „angiótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.

**Ef eitthvað af framangreindu á við um þig, skaltu ekki nota Sprimeo HCT og hafa samband við lækinn.**

### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Sprimeo HCT

- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi mun lækurinn íhuga vandlega hvort Sprimeo HCT henti þér og hann gæti viljað hafa náð eftirlit með þér.
- ef þú hefur fengið ígrætt nýra.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm.
- ef þú færð ofsabjúg (öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, eða þrota í andlit, á hendur og fætur, kringum augu, í varir og/eða tungu). Ef þetta á sér stað skaltu hætta að nota Sprimeo HCT og hafa samband við lækinn.
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið magn af kólesteróli eða þríglýseríðum í blóði.
- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með ofnæmi eða astma.
- ef þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angiótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert á saltsnaudu mataræði.
- ef þú ert með einkenni eins og óeðlilegan þorsta, munnþurrk, almenn þrotleysi, syfju, vöðvaverki eða krampa, ógleði, uppköst eða óeðlilega hraðan hjartslátt, sem geta bent til of mikilla áhrifa hýdróklórtíazíðs (innihaldsefni Sprimeo HCT).
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sóli.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða vikna eftir að meðferð með Sprimeo HCT er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.

### Segðu læknum frá því ef eitthvað af framangreindu á við um þig.

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Sprimeo HCT snemma á meðgöngunni og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga“).

Ekki er mælt með notkun Sprimeo HCT handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

### Notkun annarra lyfja

**Látíð lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.**

Sérstaklega er mikilvægt að segja læknum frá því ef þú notar eftirtalin lyf:

- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis).
- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.
- lyf sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyf (þjúgtöflur), barksterar, hægðalyf, carbenoxolon, amphotericin eða penicillin G.
- lyf sem geta valdið „*torsades de pointes*“ (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyf við hjartsláttaróreglu (lyf við hjartasjúkdómum) og sum geðrofslyf.
- lyf sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyf, geðrofslyf og flogaveikilyf (carbamazepin).
- verkjalyf, svo sem bólgueyðandi gígarlyf (NSAID-lyf), þ.m.t. sértækir cyclooxygenasa-2 hemlar (Cox-2 hemlar).
- blóðþrýstingslækkandi lyf, þ.m.t. metyldopa.
- lyf til að hækka blóðþrýsting, svo sem noradrenalín og adrenalín.
- digoxin eða aðrir digitalis glýkósíðar (lyf við hjartasjúkdómum).
- D-vítamín og kalsíum sölt.
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku, svo sem metformin, eða insúlín).
- lyf sem geta aukið magn blóðsykurs, svo sem beta-blokkar og diazoxid.

- lyf til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinol.
- andkólinvirk lyf (lyf við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót við svæfingu).
- amantadin (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira).
- colestyramin, colestipol eða önnur resín (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum).
- frumueyðandi lyf (lyf við krabbameini), svo sem metotrexat og cyclofosfamid.
- vöðvaslakandi lyf (lyf sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir).
- áfengi, svefntöflur og svæfingalyf (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir).
- jódskuggaefni (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir).
- gigtarlyf.

**Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum og/eða grípa til annarra varúðarráðstafana ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:**

- Furosemíð, sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf, eða bjúgtöflur, og notuð eru til að auka þvagmyndun.
- Sum lyf við sýkingum, svo sem ketoconazol.
- Verapamil, lyf sem notað er til að lækka blóðþrýsting, til að laga hjartsláttartruflanir eða meðhöndla hjartaöng.

**Ef Sprimeo HCT er notað með mat eða drykk**

Sprimeo HCT á að taka ásamt léttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka Sprimeo HCT með greipaldinsafa.

**Meðganga**

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Sprimeo HCT áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Sprimeo HCT. Ekki er ráðlagt að nota Sprimeo HCT á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

**Brjóstagjöf**

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstagjöf. Ekki er mælt með notkun Sprimeo HCT handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

**Akstur og notkun véla**

Eins og á við um mörg önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við háum blóðþrýstingi getur þetta lyf valdið sundli. Ef þú finnur fyrir þessu mátt þú ekki aka bifreið eða stjórna vélum eða tækjum.

**Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Sprimeo HCT**

Sprimeo HCT inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Sprimeo HCT inniheldur hveitisterku. Sjúklingar með glútenþol mega nota lyfið. Sjúklingar með ofnæmi fyrir hveiti (sem er ekki það sama og glútenþol skulu ekki nota lyfið).

### 3. HVERNIG NOTA Á SPRIMEO HCT

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur af Sprimeo HCT er ein tafla á sólarhring. Gleypið töfluna í heilu lagi með vatni. Sprimeo HCT á að taka ásamt léttu máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka Sprimeo HCT með greipaldinsafa. Vera má að læknirinn breyti skammtinum meðan á meðferðinni stendur eftir því hvaða áhrif lyfið hefur á blóðþrýstinginn.

Vera má að Sprimeo HCT hafi verið ávísað handa þér vegna þess að fyrri meðferð lækkaði blóðþrýstinginn ekki nægjanlega. Ef svo er mun læknirinn segja þér hvernig skipta á úr þeirri meðferð yfir á Sprimeo HCT.

#### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður**

Ef þú hefur fyrir slysi tekið inn of margar Sprimeo HCT töflur skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni. Þú gætir þurft á lækniástoð að halda.

#### **Ef gleymist að nota Sprimeo HCT**

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal taka næstu töflu á venjulegum tíma og sleppa skammtinum sem gleymdist. **Ekki á að** tvöfalda skammt (tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ekki hætta að taka lyfið, jafnvel þótt þér líði vel (nema læknirinn hafi ráðlagt þér það). Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

**Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.**

### 4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Sprimeo HCT valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar. Þú gætir þurft að hætta að nota Sprimeo HCT.

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Sprimeo HCT voru:

Algengar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Niðurgangur

Eins og við á um samsetningar tveggja virkra efna, er ekki hægt að útiloka aukaverkanir vegna hvors innihaldsefnis fyrir sig.

Aliskiren:

Algengar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Niðurgangur
- Liðverkir
- Mikið magn kalíums í blóði
- Sundl

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- Útbrot (þetta geta einnig verið merki um ofnæmisviðbrögð eða ofsabjúg – sjá „Mjög sjaldgæfar“ aukaverkanir hér á eftir)
- Nýrnasjúkdómur þar með talið bráð nýrnabilun (verulega minnkuð þvaglosun)
- Þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- Veruleg viðbrögð í húð (eitrunardreplos húðþekju og/eða áhrif á slímhúð í munni – húðroði, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti)
- Lágur blóðþrýstingur

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 1.000 sjúklingum):

- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi) og ofsabjúgur (einkenni þess geta verið öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu, sundl)
- Aukið magn kreatíníns í blóði

Hýdróklórtíazið:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Lítið af kalíum í blóði
- Aukið magn af fitum í blóði

Algengar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Mikið magn af þvagsýru í blóði
- Lítið af magnesíum í blóði
- Lítið af natríum í blóði
- Sundl, yfirlíð þegar staðið er upp
- Minnkuð matarlyst
- Ógleði og uppköst
- Útbrot með kláða og annars konar útbrot
- Erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlíms

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 1.000 sjúklingum):

- Lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- Mikið magn kalsíums í blóði
- Mikið magn sykurs í blóði
- Versnun efnaskipta við sykursýki
- Depurð (þunglyndi)
- Svefntruflanir
- Sundl
- Höfuðverkur
- Dofi eða náladofi
- Sjóntruflanir
- Óreglulegur hjartsláttur
- Óþægindi í kvið
- Hægðatregða
- Niðurgangur
- Lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna
- Aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- Sykur í þvagi



Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10.000 sjúklingum):

- Híti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- Föl húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi)
- Útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- Rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- Öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnauð, þ.m.t. millivefslungnabólga og lungnabjúgur)
- Verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga)
- Útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- Æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- Alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Máttleysi
- Marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- Sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsgláku)
- Alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðarþot)
- Vöðvakrampar
- Verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar), máttleysi
- Hiti

## 5. HVERNIG GEYMA Á SPRIMEO HCT

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Sprimeo HCT eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

## 6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

### Hvað inniheldur Sprimeo HCT

- Hver Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið. Önnur innihaldsefni eru: örkristölluð sellulósa, crosopovidon, mjólkursykurseinhýdrat, hveitisterkja, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, hýprómellósa, macrogol, titantvíoxíð (E171).
- Hver Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazið. Önnur innihaldsefni eru: örkristölluð sellulósa, crosopovidon, mjólkursykurseinhýdrat, hveitisterkja, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, hýprómellósa, macrogol, titantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172).
- Hver Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið. Önnur innihaldsefni eru: örkristölluð sellulósa, crosopovidon, mjólkursykurseinhýdrat, hveitisterkja, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, hýprómellósa, macrogol, titantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).

- Hver Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 25 mg hýdróklórtíazið. Önnur innihaldsefni eru: örkristölluð sellulósa, crosopidon, mjólkursykurseinhydrat, hveitisterkja, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, hýprómellósa, macrogol, titantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172).

#### **Útlit Sprimeo HCT og pakkningastærðir**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, með áletruninni „LCI“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur eru fölgular, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, með áletruninni „CLL“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar með fjólubláum undirtóni, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, með áletruninni „CVI“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósgular, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, með áletruninni „CVV“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

Sprimeo HCT fæst í pakkningum sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflur.

Pakkningar sem innihalda 90 (3x30), 98 (2x49) eða 280 (20x14) töflur eru fjölpakkningar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

#### **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

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>