

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer: Hver tablett inneholder 25 mg laktosemonohydrat og 24,5 mg hvetestivelse.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvit, bikonveks, oval filmdrasjert tablett, merket med "LCI" på én side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Sprimeo HCT er indisert hos pasienter som ikke oppnår adekvat blodtrykkskontroll med aliskiren eller hydroklortiazid alene.

Sprimeo HCT er indisert som substitusjonsterapi for de pasienter som er tilfredsstillende kontrollert med aliskiren og hydroklortiazid, gitt samtidig, ved samme doser som i kombinasjonen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose Sprimeo HCT er én tablett daglig. Sprimeo HCT bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Sprimeo HCT bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Den antihypertensive effekten er klart tilstede innen 1 uke, og den maksimale effekten sees vanligvis innen 4 uker.

Dosering hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren eller hydroklortiazid monoterapi

Individuell dosetitrering med hver av de enkelte komponentene anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes.

Sprimeo HCT 150 mg /12,5 mg kan gis til pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren 150 mg eller hydroklortiazid 12,5 mg alene.

Dersom blodtrykket fremdeles ikke er under kontroll etter 2-4 ukers behandling kan dosen økes til maksimalt Sprimeo HCT 300 mg/25 mg daglig. Doseringen bør individualiseres og justeres etter pasientens kliniske respons.

Dosering ved substitusjonsterapi

Av bekvemmelighetsgrunner kan pasienter som får aliskiren og hydroklortiazid fra separate tabletter bytte til fast kombinasjonstablett med Sprimeo HCT som inneholder samme dose av hver komponent.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Sprimeo HCT kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Sprimeo HCT og angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) eller angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Eldre pasienter (over 65 år)

Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

Pediatrike pasienter

Sprimeo HCT er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1), eller overfor andre sulfonamidderivater.
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og endret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt dersom det brukes en kombinasjon av legemidler som kan påvirke dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved å kombinere en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller med en angiotensin II-reseptorantagonist (AII-reseptorantagonist) er derfor ikke anbefalt.

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Hjertesvikt

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt (New York Heart Association (NYHA) funksjonell klasse III-IV). Sprimeo HCT bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt på grunn av begrensede data vedrørende klinisk effekt og sikkerhet.

Angioødem

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av angioødem bør Sprimeo HCT seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel, som f.eks, de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme etter påbegynt behandling med Sprimeo HCT. Ved allerede tilstedeværende natrium- og/eller væskemangel bør elektrolyttbalansen normaliseres før behandling med Sprimeo HCT påbegynnes.

Elektrolyttforstyrrelser

Behandling med Sprimeo HCT bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigeret. Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid bør Sprimeo HCT seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen. Som for enhver pasient som behandles med diuretika, bør regelmessig kontroll av serumelektrolytter utføres med passende mellomrom. Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan medføre væske- eller elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselssymptomer på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er tørr munn, tørste, svakhet, letargi, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskelsvakhet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

Selv om bruk av tiaziddiuretika kan medføre hypokalemi, vil samtidig bruk av aliskiren kunne redusere forekomsten av diuretikainduert hypokalemi. Risikoen for å få hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med kraftig diurese, pasienter med utilstrekkelig oralt elektrolyttinntak og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Derimot er det etter markedsføring sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.3, 4.5 og 4.8).

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigeret. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Sprimeo HCT bør behandlingen avsluttes inntil natriumnivået er normalisert.

Det er ikke dokumentert at Sprimeo HCT vil redusere eller forebygge diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Sprimeo HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Sprimeo HCT brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter inkludert kalium, kreatinin og serumnivå av urinsyre. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller anuri (se pkt. 4.3).

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR \geq 30 ml/min/1,73 m²).

Det foreligger ingen erfaring med bruk av Sprimeo HCT hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet, bør det utvises forsiktighet når aliskiren gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AT₁-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²). Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom siden mindre forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen kan medføre hepatisk koma. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ingen tilgjengelige data vedrørende bruk av Sprimeo HCT hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasilez kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, og 5.2).

Det er ingen klinisk erfaring med Sprimeo HCT hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av 300 mg aliskiren og 200 mg ketokonazol eller 240 mg verapamil medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med moderate P-gp-hemmere som ketokonazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Nyrearteriestenose og renovaskulær hypertensjon

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Sprimeo HCT hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Metabolske og endokrine effekter

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika. Samtidig bruk av Sprimeo HCT og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Sprimeo HCT kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi (se pkt. 4.3). Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Sprimeo HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Sprimeo HCT anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i akutt forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør behandlingen med Sprimeo HCT avbrytes.

Som for andre antihypertensiva vil uttalt blodtryksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller slag.

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan oppstå hos pasienter, men det er mer sannsynlig at det oppstår hos pasienter med allergi eller astma.

Hjelpestoffer

Sprimeo HCT inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sprimeo HCT inneholder hvetestivelse. Det er egnet for personer med cøliaki. Pasienter med hveteallergi (forskjellig fra cøliaki) bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om interaksjoner med Sprimeo HCT

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium: Den kaliumreduserende effekten av hydroklortiazid svekkes av den kaliumsparende effekten av aliskiren. Det forventes imidlertid at effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil potenseres av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salisylsyrederivater). Derimot kan samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium: Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Sprimeo HCT gis sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre, og ikke-selektive NSAIDs: Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. NSAIDs kan også svekke diuretisk- og antihypertensiv virkning av hydroklortiazid.

Videre kan bruk av aliskiren og hydroklortiazid samtidig med NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av Sprimeo HCT og et NSAID påkrevder dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Andre antihypertensiva: Den antihypertensive effekten av Sprimeo HCT kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensiva.

Ytterligere informasjon om aliskireninteraksjoner

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoksin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hydroklortiazid. Ingen klinisk relevante interaksjoner har blitt identifisert. Som et resultat av dette er det ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse samtidig administrerte legemidlene.

P-glykoprotein-interaksjoner: I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale effluxsystemet knyttet til intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Rifampicin, som er en induktor av P-gp reduserte biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre induktorer av P-gp (Johannesurt) kan redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Til tross for at dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-nivå vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

Potente P-gp-hemmere: En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 and 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og C_{max} for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hemmere: Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen dobles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

P-gp-substrater eller svake hemmere: Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) økte AUC for aliskiren (300 mg) ved "steady-state" og C_{max} med 50 %.

Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere: Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med grapefruktjuice).

Grapefruktjuice: Inntak av grapefruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og C_{max} for aliskiren. Samtidig inntak med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at grapefruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Sprimeo HCT tas sammen med grapefruktjuice.

Furosemid: Når aliskiren og furosemid ble gitt samtidig ble AUC og C_{max} for furosemid redusert med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at effektene monitoreres når furosemidbehandlingen innledes og justeres for å unngå mulig redusert effekt i kliniske tilfeller med væskeoverskudd.

Warfarin: Effektene av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

Interaksjoner med mat: Måltider med høyt fettinnhold har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig.

Ytterligere informasjon om hydroklortiazidinteraksjoner

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika ved samtidig bruk:

Litium: Renal clearance av litium reduseres av tiazider. Risiko for litiumtoksisitet kan derfor øke ved bruk av hydroklortiazid. Samtidig bruk av litium og hydroklortiazid anbefales ikke. Dersom samtidig bruk anses som helt nødvendig, anbefales nøye kontroll av litiumkonsentrasjonen i serum.

Legemidler som kan indusere torsades de pointes: På grunn av risiko for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan indusere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium: Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin): Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

Digoksin eller andre digitalisglykosider: Bivirkninger som tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier.

Vitamin D og kalsiumsalter: Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika): Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig (se pkt. 4.4). Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose induert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Betablokkere og diazoksid: Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

Legemidler brukt i behandling av urinsyregikt: Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfapyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal mobilitet: Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkens tømningshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

Amantadin: Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.

Ionebytterresiner: Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin og kolestipol. Dette kan føre til subterapeutisk effekt av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis minimere interaksjonen.

Cytotoksiske legemidler: Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

Ikke-depolariserende muskelrelaxerende midler: Tiazider, inkludert hydroklortiazid, forsterker den relakserende effekten på muskelskjelettet av f.eks. kurarederivater.

Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer: Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.

Metyldopa: Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

Jodholdige kontrastmidler: Ved diuretikainduisert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før bruk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død dersom de brukes i løpet av andre og tredje trimester. Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller svangerskapsforgiftning på grunn av risiko for redusert plasmavolum og nypohyperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Det er ikke utført egne kliniske studier med denne kombinasjonen, og derfor skal ikke Sprimeo HCT brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3). Bytte til egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av en planlagt graviditet. Sprimeo HCT bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent hvorvidt aliskiren utskilles i human morsmelk. Aliskiren ble utskilt i melk hos diende rotter.

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen.

Bruk av Sprimeo HCT er ikke anbefalt under amming. Dersom Sprimeo HCT brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke sannsynlig at Sprimeo HCT påvirker evnen til å kjøre og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre leilighetsvis ved inntak av antihypertensiva.

4.8 Bivirkninger

Aliskiren/hydroklortiazidkombinasjon

Sikkerheten ved bruk av Sprimeo HCT har blitt undersøkt i 9 kliniske studier med flere enn 3900 pasienter, deriblant flere enn 700 som ble behandlet i mer enn 6 måneder, og 190 som ble behandlet i mer enn 1 år. Forekomsten av bivirkninger viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk tilhørighet. Behandling med Sprimeo HCT ved doser opptil 300 mg/25 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen sett ved bruk av Sprimeo HCT er diaré. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Sprimeo HCT (aliskiren og hydroklortiazid) kan inntreffe for Sprimeo HCT. Disse bivirkningene er listet i de respektive avsnittene for enkeltkomponentene.

Frekvensen av bivirkningene listet under er rangert etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige:	Diaré
----------	-------

Diaré: Diaré er en doserelatert bivirkning for aliskiren. I kontrollerte, kliniske studier fikk 1,3 % av pasientene som ble behandlet med Sprimeo HCT diaré, sammenlignet med 1,4 % og 1,9 % av pasientene behandlet med henholdsvis aliskiren og hydroklortiazid.

Serumkalium: I en stor placebokontrollert klinisk studie tilnærmet balanserte de motsatte effektene av aliskiren (150 mg eller 300 mg) og hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) på serumkalium hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter kan den ene eller andre effekten være dominerende. Rutinemessig kontroll av serumkalium for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser bør derfor utføres hos risikopasienter med passende mellomrom (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Andre bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå ved bruk av Sprimeo HCT, selv om de ikke er observert i kliniske studier.

Aliskiren

Behandling med aliskiren opptil 300 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen er diaré.

Kjente bivirkninger ved aliskiren er presentert i tabellen under ved bruk av den samme inndelingen som ble angitt for den faste kombinasjonen.

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Svimmelhet
Karsykdommer	
Mindre vanlige:	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitetsreaksjoner
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Utslett, alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner
Sjeldne:	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Perifert ødem
Undersøkelser	
Vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt
Sjeldne:	Økt kreatinin i blodet

Angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner har forekommet ved behandling med aliskiren. I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller angiotensinreseptorantagonister).

Hypersensitivitetsreaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring.

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Hemoglobin og hematokrit: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen p.g.a. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet, slik som ACE-hemmere og angiotensinreseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4). Det har også blitt rapportert om perifert ødem, økt kreatininnivå i blodet og alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har hatt en utbredt forskrivning i flere år, ofte i høyere doser enn det som er i Sprimeo HCT. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med tiaziddiuretika alene, inkludert hydroklortiazid:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne:	Trombocytopeni, av og til med purpura
Svært sjeldne:	Agranulocytose, benmargsdepresjon, hemolytisk anemi, leukopeni
Ikke kjent:	Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne:	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Hypokalemi
Vanlige:	Hyperurikemi, hypermagnesemi, hyponatremi
Sjeldne:	Hyperkalsemi, hyperglykemi, forverring av diabetisk metabolsk tilstand
Svært sjeldne:	Hypokloremisk alkalose
Psykiatriske lidelser	
Sjeldne:	Depresjon, insomni/søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne:	Svimmelhet, hodepine, parestesi
Øyesykdommer	
Sjeldne:	Synssvekkelse
Ikke kjent:	Akutt trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	
Sjeldne:	Hjertearytmier
Karsykdommer	
Vanlige:	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne:	Åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Redusert appetitt, lett kvalme og brekninger
Sjeldne:	Mageubehag, forstoppelse, diaré
Svært sjeldne:	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne:	Intrahepatisk kolestase, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Urtikaria og andre former for utslett
Sjeldne:	Fotosensibiliserings-reaksjoner
Svært sjeldne:	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse.
Ikke kjent:	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent:	Muskelkrampe
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent:	Nyresykdommer, akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	Impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent:	Asteni, feber
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Økning i kolesterol og triglycider
Sjeldne:	Glukosuri

4.9 Overdosering

Informasjon om behandling av overdose med Sprimeo HCT er ikke tilgjengelig. Det mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten til aliskiren.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere muskelkramper og/eller forverre hjertearytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika. Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer bør støttende tiltak iverksettes.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Reninhemmer (aliskiren) kombinert med diuretika (hydroklortiazid), ATC-kode: C09XA52

Sprimeo HCT kombinerer to antihypertensiva for å kontrollere blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere og hydroklortiazid tilhører klassen tiaziddiuretika. Kombinasjonen av disse virkestoffene med komplementære virkemekanismer gir en additiv antihypertensiv effekt som gir en større blodtrykksreduksjon enn de enkelte komponentene alene.

Aliskiren

Aliskiren er en oral, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren PRA hos hypertensive pasienter med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av effektene på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele dosenintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med en gjennomsnittlig "peak/through" ratio for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling (12 måneder), og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumkanalblokkeren amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene var effektive og godt tolerert.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter (≥ 65 år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).

I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter (≥ 65 år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30% ≥ 75 år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn til "rebound"-effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirengruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. Preliminære resultater fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,09 til fordel for placebo (95 % konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidet $p=0,17$). I tillegg ble det sett en økt forekomst av alvorlige bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo for nyrekomplikasjoner (4,7 % versus 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % versus 27,1 %), hypotensjon (18,4 % versus 14,6 %) og slag (2,7 % versus 2,0 %). Den økte forekomsten av ikke-fatalt slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaaktivitet og hemmingen av NaCl-transporten i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika hemmer Na⁺Cl⁻-symporteren ved å konkurrere om Cl⁻-bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: direkte ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, aldosteronsekresjon og kaliumtap via urinen og reduksjon av serumkalium.

Aliskiren/hydroklortiazid

Over 3900 hypertensive pasienter fikk Sprimeo HCT én gang daglig i kliniske studier.

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av Sprimeo HCT én gang daglig en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer. Den blodtrykkssenkende effekten er klart tilstede innen 1 uke, og den maksimale effekten sees vanligvis etter 4 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Den blodtrykkssenkende effekten av en enkelt dose av kombinasjonen vedvarte i 24 timer. Ved seponering av aliskirenbehandlingen (aliskiren med eller uten tillegg av hydroklortiazid) gikk blodtrykket gradvis (3-4 uker) tilbake til utgangsnivået uten tegn til "rebound"-effekt.

Sprimeo HCT ble undersøkt i en placebokontrollert studie som omfatter 2762 hypertensive pasienter med diastolisk blodtrykk ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (gjennomsnittlig blodtrykk ved baseline var 153,6/99,2 mmHg). I denne studien førte Sprimeo HCT, i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg, til doseavhengige blodtrykksreduksjoner (systolisk/diastolisk) fra henholdsvis 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, sammenlignet med 7,5/6,9 mmHg for placebo. Den uttalte blodtrykkssenkende effekten med disse kombinasjonsdosene var også signifikant større enn de respektive dosene med aliskiren og hydroklortiazid alene. Kombinasjonen aliskiren og hydroklortiazid nøytraliserte økningen i PRA, forårsaket av hydroklortiazid.

Behandling av hypertensive pasienter med sterkt forhøyet blodtrykk (systolisk blodtrykk ≥ 160 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 100 mmHg) med doser på 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg Sprimeo HCT (gitt uten opptitrering fra monoterapi) ga signifikant større systolisk/diastolisk blodtrykkskontrollrate ($< 140/90$ mmHg) sammenlignet med respektive monoterapier. Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg ga doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk i denne populasjonen, fra 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, som var signifikant bedre enn respektive monoterapier. Sikkerheten ved bruk av kombinasjonsbehandling var tilsvarende de respektive monoterapiene, uavhengig av alvorlighetsgraden av hypertensjonen eller nærvær eller fravær av ytterligere kardiovaskulære risikofaktorer. Hypotensjon og andre relaterte bivirkninger oppstod i mindre vanlige tilfeller ved bruk av kombinasjonsbehandling, uten økt forekomst hos eldre pasienter.

I en studie med 880 randomiserte pasienter som ikke responderte tilstrekkelig på behandling med aliskiren 300 mg, førte kombinasjonsbehandling med aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg til systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på 15,8/11,0 mmHg, som var signifikant større enn med aliskiren 300 mg monoterapi. I en studie med 722 randomiserte pasienter som ikke responderte tilstrekkelig på behandling med hydroklortiazid 25 mg, førte kombinasjonsbehandling med aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg til systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på 16,78/10,7 mmHg, som var signifikant større enn med hydroklortiazid 25 mg monoterapi.

I en annen klinisk studie ble effekt og sikkerhet av Sprimeo HCT undersøkt hos 489 overvektige, hypertensive pasienter som ikke responderte på hydroklortiazid 25 mg (baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var på 149,4/96,8 mmHg). Hos denne gruppen pasienter som er vanskelige å behandle ga Sprimeo HCT en blodtrykksreduksjon (systolisk/diastolisk) på 15,8/11,9 mmHg sammenlignet med 15,4/11,3 mmHg for irbesartan/hydroklortiazid, 13,6/10,3 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid og 8,6/7,9 mmHg for monoterapi med hydroklortiazid, og med tilsvarende sikkerhetsprofil som monoterapi med hydroklortiazid.

I en studie med 183 randomiserte pasienter med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk på ≥ 105 og < 120 mmHg), ble det vist at et behandlingsregime med aliskiren og valgfritt tillegg av hydroklortiazid 25 mg var godt tolerert og effektivt med tanke på blodtrykksreduksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aliskiren

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{max} med 85 % og AUC med 70 %. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering én gang daglig. Steady-state nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

Metabolisme og eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (oral radioaktiv gjenfunnet dose = 91 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte noe mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkelt-doser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og C_{max} på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra doseproporsjonalitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering (T_{max} ca. 2 timer). Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70 % etter oral administrering.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erytrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Metabolisme og eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Aliskiren/hydroklortiazid

Median maksimal plasmakonsentrasjonstid etter oral administrering av Sprimeo HCT tabletter er innen 1 time for aliskiren og 2,5 time for hydroklortiazid.

Hastigheten og graden av absorpsjon av Sprimeo HCT er ekvivalent med biotilgjengeligheten til aliskiren og hydroklortiazid gitt som individuelle tabletter. Effekten av matinntak for Sprimeo HCT var tilsvarende de individuelle monoterapiene.

Pasientkarakteristika

Sprimeo HCT har vist seg å være et effektivt antihypertensivum til behandling av voksne pasienter én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Farmakokinetikken til aliskiren påvirkes ikke signifikant hos pasienter med mild til moderat leversykdom. Dosejustering av den innledende dosen Sprimeo HCT er dermed ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen dokumentasjon på Sprimeo HCT og behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3).

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskilleleshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med anuri eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og samtidig bruk av Sprimeo HCT og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av C_{max}, opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Dosejustering av Sprimeo HCT er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data hos den pediatrike populasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologiske studier med aliskiren avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren. Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale ved aliskiren i en 2-årig studie hos rotter og en 6-måneders studie hos transgene mus. Funn av ett adenom i kolon og ett adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Aliskiren hadde ingen tegn på mutagent potensiale, embryoføtal toksisitet eller teratogenisitet. Fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter var upåvirket.

Prekliniske undersøkelser for å støtte bruk av hydroklortiazid hos mennesker inkluderte *in vitro*-gentoksisitetsanalyser og reproduksjonstoksisitets- og karsinogenitetsstudier hos gnagere. Omfattende klinisk dokumentasjon er tilgjengelig for hydroklortiazid og dette reflekteres i de relevante avsnittene.

Observerte funn i 2- og 13-ukers toksisitetsstudier var samsvarende med de funn som tidligere var observert ved aliskiren og hydroklortiazid monoterapi. Det ble ikke observert nye eller uventede funn av relevans for bruk hos mennesker. I 13-ukers toksisitetsstudien hos rotter ble det observert økt cellulær vakuoledannelse i binyrenes zona glomerulosa. Funnet ble observert hos dyr behandlet med hydroklortiazid, men ikke hos dyr som fikk aliskiren alene eller placebo. Det var ingen tegn til at dette funnet var mer uttalt ved bruk av aliskiren/hydroklortiazidkombinasjonen da det kun var sett med en minimal alvorlighetsgrad hos alle dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Krysspovidon
Laktosemonohydrat
Hvetestivelse
Povidon
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Talkum

Drasjering:

Talkum
Hympromellose
Makrogol
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PA/Alu/PVC – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.

Multipakninger inneholdende 90, 98 eller 280 tabletter.

PVC/polyklortrifluoroetylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Enkeltpakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56 x 1 tabletter.

Multipakninger inneholdende 280 tabletter.

Multipakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/001-020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

23.06.2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer: Hver tablett inneholder 50 mg laktosemonohydrat og 49 mg hvetestivelse.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Svakt gul, bikonveks, oval filmdrasjert tablett, merket med "CLL" på én side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Sprimeo HCT er indisert hos pasienter som ikke oppnår adekvat blodtrykkskontroll med aliskiren eller hydroklortiazid alene.

Sprimeo HCT er indisert som substitusjonsterapi for de pasienter som er tilfredsstillende kontrollert med aliskiren og hydroklortiazid, gitt samtidig, ved samme doser som i kombinasjonen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose Sprimeo HCT er én tablett daglig. Sprimeo HCT bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Sprimeo HCT bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Den antihypertensive effekten er klart tilstede innen 1 uke, og den maksimale effekten sees vanligvis innen 4 uker.

Dosering hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren eller hydroklortiazid monoterapi

Individuell dosetitrering med hver av de enkelte komponentene anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes.

Sprimeo HCT 150 mg /25 mg kan gis til pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren 150 mg eller hydroklortiazid 25 mg alene eller med Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Dersom blodtrykket fremdeles ikke er under kontroll etter 2-4 ukers behandling kan dosen økes til maksimalt Sprimeo HCT 300 mg/25 mg daglig. Doseringen bør individualiseres og justeres etter pasientens kliniske respons.

Dosering ved substitusjonsterapi

Av bekvemmelighetsgrunner kan pasienter som får aliskiren og hydroklortiazid fra separate tabletter bytte til fast kombinasjonstablett med Sprimeo HCT som inneholder samme dose av hver komponent.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Sprimeo HCT kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Sprimeo HCT og angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) eller angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Eldre pasienter (over 65 år)

Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

Pediatriske pasienter

Sprimeo HCT er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1), eller overfor andre sulfonamidderivater.
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og endret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt dersom det brukes en kombinasjon av legemidler som kan påvirke dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved å kombinere en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller med en angiotensin II-reseptorantagonist (AII-reseptorantagonist) er derfor ikke anbefalt.

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Hjertesvikt

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt (New York Heart Association (NYHA) funksjonell klasse III-IV). Sprimeo HCT bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt på grunn av begrensede data vedrørende klinisk effekt og sikkerhet.

Angioødem

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av angioødem bør Sprimeo HCT seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel, som f.eks, de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme etter påbegynt behandling med Sprimeo HCT. Ved allerede tilstedeværende natrium- og/eller væskemangel bør elektrolyttbalansen normaliseres før behandling med Sprimeo HCT påbegynnes.

Elektrolyttforstyrrelser

Behandling med Sprimeo HCT bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigeret. Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid bør Sprimeo HCT seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen. Som for enhver pasient som behandles med diuretika, bør regelmessig kontroll av serumelektrolytter utføres med passende mellomrom. Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan medføre væske- eller elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselssymptomer på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er tørr munn, tørste, svakhet, letargi, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskelsvakhet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

Selv om bruk av tiaziddiuretika kan medføre hypokalemi, vil samtidig bruk av aliskiren kunne redusere forekomsten av diuretikainduert hypokalemi. Risikoen for å få hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med kraftig diurese, pasienter med utilstrekkelig oralt elektrolyttinntak og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Derimot er det etter markedsføring sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.3, 4.5 og 4.8).

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigeret. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Sprimeo HCT bør behandlingen avsluttes inntil natriumnivået er normalisert.

Det er ikke dokumentert at Sprimeo HCT vil redusere eller forebygge diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Sprimeo HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Sprimeo HCT brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter inkludert kalium, kreatinin og serumnivå av urinsyre. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller anuri (se pkt. 4.3).

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Det foreligger ingen erfaring med bruk av Sprimeo HCT hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet, bør det utvises forsiktighet når aliskiren gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AT₁-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom siden mindre forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen kan medføre hepatisk koma. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ingen tilgjengelige data vedrørende bruk av Sprimeo HCT hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasilez kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, og 5.2).

Det er ingen klinisk erfaring med Sprimeo HCT hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av 300 mg aliskiren og 200 mg ketokonazol eller 240 mg verapamil medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med moderate P-gp-hemmere som ketokonazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Nyrearteriestenose og renovaskulær hypertensjon

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Sprimeo HCT hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Metabolske og endokrine effekter

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika. Samtidig bruk av Sprimeo HCT og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Sprimeo HCT kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi (se pkt. 4.3). Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Sprimeo HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Sprimeo HCT anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i akutt forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør behandlingen med Sprimeo HCT avbrytes.

Som for andre antihypertensiva vil uttalt blodtryksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller slag.

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan oppstå hos pasienter, men det er mer sannsynlig at det oppstår hos pasienter med allergi eller astma.

Hjelpestoffer

Sprimeo HCT inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sprimeo HCT inneholder hvetestivelse. Det er egnet for personer med cøliaki. Pasienter med hveteallergi (forskjellig fra cøliaki) bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om interaksjoner med Sprimeo HCT

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium: Den kaliumreduserende effekten av hydroklortiazid svekkes av den kaliumsparende effekten av aliskiren. Det forventes imidlertid at effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil potenseres av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salisylsyrederivater). Derimot kan samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium: Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Sprimeo HCT gis sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre, og ikke-selektive NSAIDs: Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. NSAIDs kan også svekke diuretisk- og antihypertensiv virkning av hydroklortiazid.

Videre kan bruk av aliskiren og hydroklortiazid samtidig med NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av Sprimeo HCT og et NSAID påkrevder dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Andre antihypertensiva: Den antihypertensive effekten av Sprimeo HCT kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensiva.

Ytterligere informasjon om aliskireninteraksjoner

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoksin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hydroklortiazid. Ingen klinisk relevante interaksjoner har blitt identifisert. Som et resultat av dette er det ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse samtidig administrerte legemidlene.

P-glykoprotein-interaksjoner: I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale effluksystemet knyttet til intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Rifampicin, som er en induktor av P-gp reduserte biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre induktorer av P-gp (Johannesurt) kan redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Til tross for at dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-nivå vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

Potente P-gp-hemmere: En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 and 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og C_{max} for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hemmere: Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen dobles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

P-gp-substrater eller svake hemmere: Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) økte AUC for aliskiren (300 mg) ved "steady-state" og C_{max} med 50 %.

Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere: Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med grapefruktjuice).

Grapefruktjuice: Inntak av grapefruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og C_{max} for aliskiren. Samtidig inntak med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at grapefruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Sprimeo HCT tas sammen med grapefruktjuice.

Furosemid: Når aliskiren og furosemid ble gitt samtidig ble AUC og C_{max} for furosemid redusert med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at effektene monitoreres når furosemidbehandlingen innledes og justeres for å unngå mulig redusert effekt i kliniske tilfeller med væskeoverskudd.

Warfarin: Effektene av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

Interaksjoner med mat: Måltider med høyt fettinnhold har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig.

Ytterligere informasjon om hydroklortiazidinteraksjoner

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika ved samtidig bruk:

Litium: Renal clearance av litium reduseres av tiazider. Risiko for litiumtoksisitet kan derfor øke ved bruk av hydroklortiazid. Samtidig bruk av litium og hydroklortiazid anbefales ikke. Dersom samtidig bruk anses som helt nødvendig, anbefales nøye kontroll av litiumkonsentrasjonen i serum.

Legemidler som kan indusere torsades de pointes: På grunn av risiko for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan indusere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium: Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin): Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

Digoksin eller andre digitalisglykosider: Bivirkninger som tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier.

Vitamin D og kalsiumsalter: Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika): Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig (se pkt. 4.4). Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose induert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Betablokkere og diazoksid: Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

Legemidler brukt i behandling av urinsyregikt: Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal mobilitet: Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkens tømningshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

Amantadin: Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.

Ionebytteresiner: Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin og kolestipol. Dette kan føre til subterapeutisk effekt av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis minimere interaksjonen.

Cytotoksiske legemidler: Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler: Tiazider, inkludert hydroklortiazid, forsterker den relakserende effekten på muskelskjelettet av f.eks. kurarederivater.

Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer: Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.

Metyldopa: Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

Jodholdige kontrastmidler: Ved diuretikainduisert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før bruk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død dersom de brukes i løpet av andre og tredje trimester. Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller svangerskapsforgiftning på grunn av risiko for redusert plasmavolum og nypohyperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Det er ikke utført egne kliniske studier med denne kombinasjonen, og derfor skal ikke Sprimeo HCT brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3). Bytte til egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av en planlagt graviditet. Sprimeo HCT bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent hvorvidt aliskiren utskilles i human morsmelk. Aliskiren ble utskilt i melk hos diende rotter.

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen.

Bruk av Sprimeo HCT er ikke anbefalt under amming. Dersom Sprimeo HCT brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke sannsynlig at Sprimeo HCT påvirker evnen til å kjøre og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre leilighetsvis ved inntak av antihypertensiva.

4.8 Bivirkninger

Aliskiren/hydroklortiazidkombinasjon

Sikkerheten ved bruk av Sprimeo HCT har blitt undersøkt i 9 kliniske studier med flere enn 3900 pasienter, deriblant flere enn 700 som ble behandlet i mer enn 6 måneder, og 190 som ble behandlet i mer enn 1 år. Forekomsten av bivirkninger viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk tilhørighet. Behandling med Sprimeo HCT ved doser opptil 300 mg/25 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen sett ved bruk av Sprimeo HCT er diaré. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Sprimeo HCT (aliskiren og hydroklortiazid) kan inntreffe for Sprimeo HCT. Disse bivirkningene er listet i de respektive avsnittene for enkeltkomponentene.

Frekvensen av bivirkningene listet under er rangert etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige:	Diaré
----------	-------

Diaré: Diaré er en doserelatert bivirkning for aliskiren. I kontrollerte, kliniske studier fikk 1,3 % av pasientene som ble behandlet med Sprimeo HCT diaré, sammenlignet med 1,4 % og 1,9 % av pasientene behandlet med henholdsvis aliskiren og hydroklortiazid.

Serumkalium: I en stor placebokontrollert klinisk studie tilnærmet balanserte de motsatte effektene av aliskiren (150 mg eller 300 mg) og hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) på serumkalium hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter kan den ene eller andre effekten være dominerende. Rutinemessig kontroll av serumkalium for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser bør derfor utføres hos risikopasienter med passende mellomrom (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Andre bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå ved bruk av Sprimeo HCT, selv om de ikke er observert i kliniske studier.

Aliskiren

Behandling med aliskiren opptil 300 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen er diaré.

Kjente bivirkninger ved aliskiren er presentert i tabellen under ved bruk av den samme inndelingen som ble angitt for den faste kombinasjonen.

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Svimmelhet
Karsykdommer	
Mindre vanlige:	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitetsreaksjoner
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Utslett, alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner
Sjeldne:	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Perifert ødem
Undersøkelser	
Vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt
Sjeldne:	Økt kreatinin i blodet

Angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner har forekommet ved behandling med aliskiren. I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller angiotensinreseptorantagonister).

Hypersensitivitetsreaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring.

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Hemoglobin og hematokrit: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen p.g.a. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet, slik som ACE-hemmere og angiotensinreseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4). Det har også blitt rapportert om perifert ødem, økt kreatininnivå i blodet og alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har hatt en utbredt forskrivning i flere år, ofte i høyere doser enn det som er i Sprimeo HCT. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med tiaziddiuretika alene, inkludert hydroklortiazid:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne:	Trombocytopeni, av og til med purpura
Svært sjeldne:	Agranulocytose, benmargsdepresjon, hemolytisk anemi, leukopeni
Ikke kjent:	Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne:	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Hypokalemi
Vanlige:	Hyperurikemi, hypermagnesemi, hyponatremi
Sjeldne:	Hyperkalsemi, hyperglykemi, forverring av diabetisk metabolsk tilstand
Svært sjeldne:	Hypokloremisk alkalose
Psykiatriske lidelser	
Sjeldne:	Depresjon, insomni/søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne:	Svimmelhet, hodepine, parestesi
Øyesykdommer	
Sjeldne:	Synssvekkelse
Ikke kjent:	Akutt trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	
Sjeldne:	Hjertearytmier
Karsykdommer	
Vanlige:	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne:	Åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Redusert appetitt, lett kvalme og brekninger
Sjeldne:	Mageubehag, forstoppelse, diaré
Svært sjeldne:	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne:	Intrahepatisk kolestase, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Urtikaria og andre former for utslett
Sjeldne:	Fotosensibiliserings-reaksjoner
Svært sjeldne:	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse.
Ikke kjent:	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent:	Muskelkrampe
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent:	Nyresykdommer, akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	Impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent:	Asteni, feber
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Økning i kolesterol og triglycider
Sjeldne:	Glukosuri

4.9 Overdosering

Informasjon om behandling av overdose med Sprimeo HCT er ikke tilgjengelig. Det mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten til aliskiren.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere muskeltremor og/eller forverre hjertearytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika. Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer bør støttende tiltak iverksettes.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Reninhemmer (aliskiren) kombinert med diuretika (hydroklortiazid), ATC-kode: C09XA52

Sprimeo HCT kombinerer to antihypertensiva for å kontrollere blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere og hydroklortiazid tilhører klassen tiaziddiuretika. Kombinasjonen av disse virkestoffene med komplementære virkemekanismer gir en additiv antihypertensiv effekt som gir en større blodtryksreduksjon enn de enkelte komponentene alene.

Aliskiren

Aliskiren er en oral, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren PRA hos hypertensive pasienter med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av effektene på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele dosenintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med en gjennomsnittlig "peak/through" ratio for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling (12 måneder), og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumkanalblokkeren amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene var effektive og godt tolerert.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter (≥ 65 år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).

I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter (≥ 65 år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30% ≥ 75 år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn til "rebound"-effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirengruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. Preliminære resultater fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,09 til fordel for placebo (95 % konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidet $p=0,17$). I tillegg ble det sett en økt forekomst av alvorlige bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo for nyrekomplikasjoner (4,7 % versus 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % versus 27,1 %), hypotensjon (18,4 % versus 14,6 %) og slag (2,7 % versus 2,0 %). Den økte forekomsten av ikke-fatalt slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaaktivitet og hemmingen av NaCl-transporten i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika hemmer Na⁺Cl⁻-symporteren ved å konkurrere om Cl⁻-bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: direkte ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, aldosteronsekresjon og kaliumtap via urinen og reduksjon av serumkalium.

Aliskiren/hydroklortiazid

Over 3900 hypertensive pasienter fikk Sprimeo HCT én gang daglig i kliniske studier.

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av Sprimeo HCT én gang daglig en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer. Den blodtrykkssenkende effekten er klart tilstede innen 1 uke, og den maksimale effekten sees vanligvis etter 4 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Den blodtrykkssenkende effekten av en enkelt dose av kombinasjonen vedvarte i 24 timer. Ved seponering av aliskirenbehandlingen (aliskiren med eller uten tillegg av hydroklortiazid) gikk blodtrykket gradvis (3-4 uker) tilbake til utgangsnivået uten tegn til "rebound"-effekt.

Sprimeo HCT ble undersøkt i en placebokontrollert studie som omfatter 2762 hypertensive pasienter med diastolisk blodtrykk ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (gjennomsnittlig blodtrykk ved baseline var 153,6/99,2 mmHg). I denne studien førte Sprimeo HCT, i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg, til doseavhengige blodtrykksreduksjoner (systolisk/diastolisk) fra henholdsvis 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, sammenlignet med 7,5/6,9 mmHg for placebo. Den uttalte blodtrykkssenkende effekten med disse kombinasjonsdosene var også signifikant større enn de respektive dosene med aliskiren og hydroklortiazid alene. Kombinasjonen aliskiren og hydroklortiazid nøytraliserte økningen i PRA, forårsaket av hydroklortiazid.

Behandling av hypertensive pasienter med sterkt forhøyet blodtrykk (systolisk blodtrykk ≥ 160 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 100 mmHg) med doser på 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg Sprimeo HCT (gitt uten opptitrering fra monoterapi) ga signifikant større systolisk/diastolisk blodtrykkskontrollrate ($< 140/90$ mmHg) sammenlignet med respektive monoterapier. Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg ga doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk i denne populasjonen, fra 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, som var signifikant bedre enn respektive monoterapier. Sikkerheten ved bruk av kombinasjonsbehandling var tilsvarende de respektive monoterapiene, uavhengig av alvorlighetsgraden av hypertensjonen eller nærvær eller fravær av ytterligere kardiovaskulære risikofaktorer. Hypotensjon og andre relaterte bivirkninger oppstod i mindre vanlige tilfeller ved bruk av kombinasjonsbehandling, uten økt forekomst hos eldre pasienter.

I en studie med 880 randomiserte pasienter som ikke responderte tilstrekkelig på behandling med aliskiren 300 mg, førte kombinasjonsbehandling med aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg til systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på 15,8/11,0 mmHg, som var signifikant større enn med aliskiren 300 mg monoterapi. I en studie med 722 randomiserte pasienter som ikke responderte tilstrekkelig på behandling med hydroklortiazid 25 mg, førte kombinasjonsbehandling med aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg til systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på 16,78/10,7 mmHg, som var signifikant større enn med hydroklortiazid 25 mg monoterapi.

I en annen klinisk studie ble effekt og sikkerhet av Sprimeo HCT undersøkt hos 489 overvektige, hypertensive pasienter som ikke responderte på hydroklortiazid 25 mg (baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var på 149,4/96,8 mmHg). Hos denne gruppen pasienter som er vanskelige å behandle ga Sprimeo HCT en blodtrykksreduksjon (systolisk/diastolisk) på 15,8/11,9 mmHg sammenlignet med 15,4/11,3 mmHg for irbesartan/hydroklortiazid, 13,6/10,3 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid og 8,6/7,9 mmHg for monoterapi med hydroklortiazid, og med tilsvarende sikkerhetsprofil som monoterapi med hydroklortiazid.

I en studie med 183 randomiserte pasienter med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk på ≥ 105 og < 120 mmHg), ble det vist at et behandlingsregime med aliskiren og valgfritt tillegg av hydroklortiazid 25 mg var godt tolerert og effektivt med tanke på blodtrykksreduksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aliskiren

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{\max} med 85 % og AUC med 70 %. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering én gang daglig. Steady-state nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

Metabolisme og eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (oral radioaktiv gjenfunnet dose = 91 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte noe mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og C_{\max} på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra doseproporsjonalitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering (T_{\max} ca. 2 timer). Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70 % etter oral administrering.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erytrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Metabolisme og eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsakelig som uforandret forbindelse. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Aliskiren/hydroklortiazid

Median maksimal plasmakonsentrasjonstid etter oral administrering av Sprimeo HCT tabletter er innen 1 time for aliskiren og 2,5 time for hydroklortiazid.

Hastigheten og graden av absorpsjon av Sprimeo HCT er ekvivalent med biotilgjengeligheten til aliskiren og hydroklortiazid gitt som individuelle tabletter. Effekten av matinntak for Sprimeo HCT var tilsvarende de individuelle monoterapiene.

Pasientkarakteristika

Sprimeo HCT har vist seg å være et effektivt antihypertensivum til behandling av voksne pasienter én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Farmakokinetikken til aliskiren påvirkes ikke signifikant hos pasienter med mild til moderat leversykdom. Dosejustering av den innledende dosen Sprimeo HCT er dermed ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen dokumentasjon på Sprimeo HCT og behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3).

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskilleleshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med anuri eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og samtidig bruk av Sprimeo HCT og A₁-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av C_{max}, opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESKD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er midlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Dosejustering av Sprimeo HCT er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data hos den pediatriske populasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologiske studier med aliskiren avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren. Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale ved aliskiren i en 2-årig studie hos rotter og en 6-måneders studie hos transgene mus. Funn av ett adenom i kolon og ett adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Aliskiren hadde ingen tegn på mutagent potensiale, embryoføtal toksisitet eller teratogenisitet. Fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter var upåvirket.

Prekliniske undersøkelser for å støtte bruk av hydroklortiazid hos mennesker inkluderte *in vitro*-gentoksisitetsanalyser og reproduksjonstoksisitets- og karsinogenitetsstudier hos gnagere. Omfattende klinisk dokumentasjon er tilgjengelig for hydroklortiazid og dette reflekteres i de relevante avsnittene.

Observerte funn i 2- og 13-ukers toksisitetsstudier var samsvarende med de funn som tidligere var observert ved aliskiren og hydroklortiazid monoterapi. Det ble ikke observert nye eller uventede funn av relevans for bruk hos mennesker. I 13-ukers toksisitetsstudien hos rotter ble det observert økt cellulær vakuoledannelse i binyrenes zona glomerulosa. Funnet ble observert hos dyr behandlet med hydroklortiazid, men ikke hos dyr som fikk aliskiren alene eller placebo. Det var ingen tegn til at dette funnet var mer uttalt ved bruk av aliskiren/hydroklortiazidkombinasjonen da det kun var sett med en minimal alvorlighetsgrad hos alle dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon
Laktosemonohydrat
Hvetestivelse
Povidon
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Talkum

Drasjering:

Talkum
Hypromellose
Makrogol
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rød (E172)
Jernoksid, gul (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PA/Alu/PVC – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.

Multipakninger inneholdende 90, 98 eller 280 tabletter.

PVC/polyklortrifluoroetylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Enkeltpakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56 x 1 tabletter.

Multipakninger inneholdende 280 tabletter.

Multipakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/021-040

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

23.06.2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer: Hver tablett inneholder 25 mg laktosemonohydrat og 24,5 mg hvetestivelse.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Fioletthvit, bikonveks, oval filmdrasjert tablett, merket med "CVI" på én side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Primeo HCT er indisert hos pasienter som ikke oppnår adekvat blodtrykkskontroll med aliskiren eller hydroklortiazid alene.

Primeo HCT er indisert som substitusjonsterapi for de pasienter som er tilfredsstillende kontrollert med aliskiren og hydroklortiazid, gitt samtidig, ved samme doser som i kombinasjonen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose Primeo HCT er én tablett daglig. Primeo HCT bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Primeo HCT bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Den antihypertensive effekten er klart tilstede innen 1 uke, og den maksimale effekten sees vanligvis innen 4 uker.

Dosering hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren eller hydroklortiazid monoterapi

Individuell dosetitrering med hver av de enkelte komponentene anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes.

Primeo HCT 300 mg /12,5 mg kan gis til pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren 300 mg eller hydroklortiazid 12,5 mg alene eller med Primeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Dersom blodtrykket fremdeles ikke er under kontroll etter 2-4 ukers behandling kan dosen økes til maksimalt Sprimeo HCT 300 mg/25 mg daglig. Doseringen bør individualiseres og justeres etter pasientens kliniske respons.

Dosering ved substitusjonsterapi

Av bekvemmelighetsgrunner kan pasienter som får aliskiren og hydroklortiazid fra separate tabletter bytte til fast kombinasjonstablett med Sprimeo HCT som inneholder samme dose av hver komponent.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Sprimeo HCT kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Sprimeo HCT og angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) eller angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Eldre pasienter (over 65 år)

Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

Pediatrike pasienter

Sprimeo HCT er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1), eller overfor andre sulfonamidderivater.
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og endret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt dersom det brukes en kombinasjon av legemidler som kan påvirke dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved å kombinere en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller med en angiotensin II-reseptorantagonist (AII-reseptorantagonist) er derfor ikke anbefalt.

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Hjertesvikt

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt (New York Heart Association (NYHA) funksjonell klasse III-IV). Sprimeo HCT bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt på grunn av begrensede data vedrørende klinisk effekt og sikkerhet.

Angioødem

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av angioødem bør Sprimeo HCT seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel, som f.eks, de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme etter påbegynt behandling med Sprimeo HCT. Ved allerede tilstedeværende natrium- og/eller væskemangel bør elektrolyttbalansen normaliseres før behandling med Sprimeo HCT påbegynnes.

Elektrolyttforstyrrelser

Behandling med Sprimeo HCT bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigeret. Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid bør Sprimeo HCT seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen. Som for enhver pasient som behandles med diuretika, bør regelmessig kontroll av serumelektrolytter utføres med passende mellomrom. Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan medføre væske- eller elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselssymptomer på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er tørr munn, tørste, svakhet, letargi, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskelsvakhet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

Selv om bruk av tiaziddiuretika kan medføre hypokalemi, vil samtidig bruk av aliskiren kunne redusere forekomsten av diuretikainduert hypokalemi. Risikoen for å få hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med kraftig diurese, pasienter med utilstrekkelig oralt elektrolyttinntak og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Derimot er det etter markedsføring sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.3, 4.5 og 4.8).

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigeret. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Sprimeo HCT bør behandlingen avsluttes inntil natriumnivået er normalisert.

Det er ikke dokumentert at Sprimeo HCT vil redusere eller forebygge diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Sprimeo HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Sprimeo HCT brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter inkludert kalium, kreatinin og serumnivå av urinsyre. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller anuri (se pkt. 4.3).

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Det foreligger ingen erfaring med bruk av Sprimeo HCT hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet, bør det utvises forsiktighet når aliskiren gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AT_1 -reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom siden mindre forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen kan medføre hepatisk koma. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ingen tilgjengelige data vedrørende bruk av Sprimeo HCT hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasilez kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, og 5.2).

Det er ingen klinisk erfaring med Sprimeo HCT hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av 300 mg aliskiren og 200 mg ketokonazol eller 240 mg verapamil medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med moderate P-gp-hemmere som ketokonazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Nyrearteriestenose og renovaskulær hypertensjon

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Sprimeo HCT hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Metabolske og endokrine effekter

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika. Samtidig bruk av Sprimeo HCT og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Sprimeo HCT kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi (se pkt. 4.3). Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Sprimeo HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Sprimeo HCT anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i akutt forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør behandlingen med Sprimeo HCT avbrytes.

Som for andre antihypertensiva vil uttalt blodtryksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller slag.

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan oppstå hos pasienter, men det er mer sannsynlig at det oppstår hos pasienter med allergi eller astma.

Hjelpetoffer

Sprimeo HCT inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sprimeo HCT inneholder hvetestivelse. Det er egnet for personer med cøliaki. Pasienter med hveteallergi (forskjellig fra cøliaki) bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om interaksjoner med Sprimeo HCT

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium: Den kaliumreduserende effekten av hydroklortiazid svekkes av den kaliumsparende effekten av aliskiren. Det forventes imidlertid at effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil potenseres av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salisylsyrederivater). Derimot kan samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium: Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Sprimeo HCT gis sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre, og ikke-selektive NSAIDs: Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. NSAIDs kan også svekke diuretisk- og antihypertensiv virkning av hydroklortiazid.

Videre kan bruk av aliskiren og hydroklortiazid samtidig med NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av Sprimeo HCT og et NSAID påkrevder dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Andre antihypertensiva: Den antihypertensive effekten av Sprimeo HCT kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensiva.

Ytterligere informasjon om aliskireninteraksjoner

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoksin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hydroklortiazid. Ingen klinisk relevante interaksjoner har blitt identifisert. Som et resultat av dette er det ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse samtidig administrerte legemidlene.

P-glykoprotein-interaksjoner: I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet knyttet til intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Rifampicin, som er en induktor av P-gp reduserte biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre induktorer av P-gp (Johannesurt) kan redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Til tross for at dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-nivå vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

Potente P-gp-hemmere: En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 and 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og C_{max} for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hemmere: Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen dobles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

P-gp-substrater eller svake hemmere: Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) økte AUC for aliskiren (300 mg) ved "steady-state" og C_{max} med 50 %.

Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere: Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med grapefruktjuice).

Grapefruktjuice: Inntak av grapefruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og C_{max} for aliskiren. Samtidig inntak med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at grapefruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Sprimeo HCT tas sammen med grapefruktjuice.

Furosemid: Når aliskiren og furosemid ble gitt samtidig ble AUC og C_{max} for furosemid redusert med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at effektene monitoreres når furosemidbehandlingen innledes og justeres for å unngå mulig redusert effekt i kliniske tilfeller med væskeoverskudd.

Warfarin: Effektene av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

Interaksjoner med mat: Måltider med høyt fettinnhold har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig.

Ytterligere informasjon om hydroklortiazidinteraksjoner

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika ved samtidig bruk:

Litium: Renal clearance av litium reduseres av tiazider. Risiko for litiumtoksisitet kan derfor øke ved bruk av hydroklortiazid. Samtidig bruk av litium og hydroklortiazid anbefales ikke. Dersom samtidig bruk anses som helt nødvendig, anbefales nøye kontroll av litiumkonsentrasjonen i serum.

Legemidler som kan indusere torsades de pointes: På grunn av risiko for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan indusere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium: Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin): Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

Digoksin eller andre digitalisglykosider: Bivirkninger som tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier.

Vitamin D og kalsiumsalter: Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika): Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig (se pkt. 4.4). Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose induert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Betablokkere og diazoksid: Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

Legemidler brukt i behandling av urinsyregikt: Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal mobilitet: Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkens tømningshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

Amantadin: Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.

Ionebytterresiner: Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin og kolestipol. Dette kan føre til subterapeutisk effekt av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis minimere interaksjonen.

Cytotoksiske legemidler: Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler: Tiazider, inkludert hydroklortiazid, forsterker den relakserende effekten på muskelskjelettet av f.eks. kurarederivater.

Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer: Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.

Metyldopa: Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

Jodholdige kontrastmidler: Ved diuretikainduisert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før bruk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død dersom de brukes i løpet av andre og tredje trimester. Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømming og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstynelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller svangerskapsforgiftning på grunn av risiko for redusert plasmavolum og nypohyperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Det er ikke utført egne kliniske studier med denne kombinasjonen, og derfor skal ikke Sprimeo HCT brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3). Bytte til egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av en planlagt graviditet. Sprimeo HCT bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent hvorvidt aliskiren utskilles i human morsmelk. Aliskiren ble utskilt i melk hos diende rotter.

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen.

Bruk av Sprimeo HCT er ikke anbefalt under amming. Dersom Sprimeo HCT brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke sannsynlig at Sprimeo HCT påvirker evnen til å kjøre og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre leilighetsvis ved inntak av antihypertensiva.

4.8 Bivirkninger

Aliskiren/hydroklortiazidkombinasjon

Sikkerheten ved bruk av Sprimeo HCT har blitt undersøkt i 9 kliniske studier med flere enn 3900 pasienter, deriblant flere enn 700 som ble behandlet i mer enn 6 måneder, og 190 som ble behandlet i mer enn 1 år. Forekomsten av bivirkninger viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk tilhørighet. Behandling med Sprimeo HCT ved doser opptil 300 mg/25 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen sett ved bruk av Sprimeo HCT er diaré. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Sprimeo HCT (aliskiren og hydroklortiazid) kan inntreffe for Sprimeo HCT. Disse bivirkningene er listet i de respektive avsnittene for enkeltkomponentene.

Frekvensen av bivirkningene listet under er rangert etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré

Diaré: Diaré er en doserelatert bivirkning for aliskiren. I kontrollerte, kliniske studier fikk 1,3 % av pasientene som ble behandlet med Sprimeo HCT diaré, sammenlignet med 1,4 % og 1,9 % av pasientene behandlet med henholdsvis aliskiren og hydroklortiazid.

Serumkalium: I en stor placebokontrollert klinisk studie tilnærmet balanserte de motsatte effektene av aliskiren (150 mg eller 300 mg) og hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) på serumkalium hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter kan den ene eller andre effekten være dominerende. Rutinemessig kontroll av serumkalium for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser bør derfor utføres hos risikopasienter med passende mellomrom (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Andre bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå ved bruk av Primeo HCT, selv om de ikke er observert i kliniske studier.

Aliskiren

Behandling med aliskiren opptil 300 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen er diaré.

Kjente bivirkninger ved aliskiren er presentert i tabellen under ved bruk av den samme inndelingen som ble angitt for den faste kombinasjonen.

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Svimmelhet
Karsykdommer	
Mindre vanlige:	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitetsreaksjoner
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Utslett, alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner
Sjeldne:	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Perifert ødem
Undersøkelser	
Vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt
Sjeldne:	Økt kreatinin i blodet

Angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner har forekommet ved behandling med aliskiren. I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller angiotensinreseptorantagonister).

Hypersensitivitetsreaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring.

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Hemoglobin og hematokrit: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen p.g.a. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet, slik som ACE-hemmere og angiotensinreseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4). Det har også blitt rapportert om perifert ødem, økt kreatininnivå i blodet og alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har hatt en utbredt forskrivning i flere år, ofte i høyere doser enn det som er i Sprimeo HCT. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med tiaziddiuretika alene, inkludert hydroklortiazid:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne:	Trombocytopeni, av og til med purpura
Svært sjeldne:	Agranulocytose, benmargsdepresjon, hemolytisk anemi, leukopeni
Ikke kjent:	Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne:	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Hypokalemi
Vanlige:	Hyperurikemi, hypermagnesemi, hyponatremi
Sjeldne:	Hyperkalsemi, hyperglykemi, forverring av diabetisk metabolsk tilstand
Svært sjeldne:	Hypokloremisk alkalose
Psykiatriske lidelser	
Sjeldne:	Depresjon, insomni/søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne:	Svimmelhet, hodepine, parestesi
Øyesykdommer	
Sjeldne:	Synssvekkelse
Ikke kjent:	Akutt trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	
Sjeldne:	Hjertearytmier
Karsykdommer	
Vanlige:	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne:	Åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Redusert appetitt, lett kvalme og brekninger
Sjeldne:	Mageubehag, forstoppelse, diaré
Svært sjeldne:	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne:	Intrahepatisk kolestase, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Urtikaria og andre former for utslett
Sjeldne:	Fotosensibiliserings-reaksjoner
Svært sjeldne:	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse.
Ikke kjent:	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent:	Muskelkrampe
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent:	Nyresykdommer, akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	Impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent:	Asteni, feber
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Økning i kolesterol og triglycider
Sjeldne:	Glukosuri

4.9 Overdosering

Informasjon om behandling av overdose med Sprimeo HCT er ikke tilgjengelig. Det mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten til aliskiren.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere i muskelkramper og/eller forverre hjertearytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika. Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer bør støttende tiltak iverksettes.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Reninhemmer (aliskiren) kombinert med diuretika (hydroklortiazid), ATC-kode: C09XA52

Sprimeo HCT kombinerer to antihypertensiva for å kontrollere blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere og hydroklortiazid tilhører klassen tiaziddiuretika. Kombinasjonen av disse virkestoffene med komplementære virkemekanismer gir en additiv antihypertensiv effekt som gir en større blodtryksreduksjon enn de enkelte komponentene alene.

Aliskiren

Aliskiren er en oral, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren PRA hos hypertensive pasienter med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av effektene på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele dosenintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med en gjennomsnittlig "peak/through" ratio for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling (12 måneder), og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumkanalblokkeren amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene var effektive og godt tolerert.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter (≥ 65 år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).

I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter (≥ 65 år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30% ≥ 75 år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn til "rebound"-effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirengruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. Preliminære resultater fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,09 til fordel for placebo (95 % konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidet $p=0,17$). I tillegg ble det sett en økt forekomst av alvorlige bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo for nyrekomplikasjoner (4,7 % versus 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % versus 27,1 %), hypotensjon (18,4 % versus 14,6 %) og slag (2,7 % versus 2,0 %). Den økte forekomsten av ikke-fatalt slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaaktivitet og hemmingen av NaCl-transporten i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika hemmer Na⁺Cl⁻-symporteren ved å konkurrere om Cl⁻-bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: direkte ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, aldosteronsekresjon og kaliumtap via urinen og reduksjon av serumkalium.

Aliskiren/hydroklortiazid

Over 3900 hypertensive pasienter fikk Sprimeo HCT én gang daglig i kliniske studier.

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av Sprimeo HCT én gang daglig en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer. Den blodtrykkssenkende effekten er klart tilstede innen 1 uke, og den maksimale effekten sees vanligvis etter 4 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Den blodtrykkssenkende effekten av en enkelt dose av kombinasjonen vedvarte i 24 timer. Ved seponering av aliskirenbehandlingen (aliskiren med eller uten tillegg av hydroklortiazid) gikk blodtrykket gradvis (3-4 uker) tilbake til utgangsnivået uten tegn til "rebound"-effekt.

Sprimeo HCT ble undersøkt i en placebokontrollert studie som omfatter 2762 hypertensive pasienter med diastolisk blodtrykk ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (gjennomsnittlig blodtrykk ved baseline var 153,6/99,2 mmHg). I denne studien førte Sprimeo HCT, i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg, til doseavhengige blodtrykksreduksjoner (systolisk/diastolisk) fra henholdsvis 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, sammenlignet med 7,5/6,9 mmHg for placebo. Den uttalte blodtrykkssenkende effekten med disse kombinasjonsdosene var også signifikant større enn de respektive dosene med aliskiren og hydroklortiazid alene. Kombinasjonen aliskiren og hydroklortiazid nøytraliserte økningen i PRA, forårsaket av hydroklortiazid.

Behandling av hypertensive pasienter med sterkt forhøyet blodtrykk (systolisk blodtrykk ≥ 160 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 100 mmHg) med doser på 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg Sprimeo HCT (gitt uten opptitrering fra monoterapi) ga signifikant større systolisk/diastolisk blodtrykkskontrollrate ($< 140/90$ mmHg) sammenlignet med respektive monoterapier. Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg ga doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk i denne populasjonen, fra 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, som var signifikant bedre enn respektive monoterapier. Sikkerheten ved bruk av kombinasjonsbehandling var tilsvarende de respektive monoterapiene, uavhengig av alvorlighetsgraden av hypertensjonen eller nærvær eller fravær av ytterligere kardiovaskulære risikofaktorer. Hypotensjon og andre relaterte bivirkninger oppstod i mindre vanlige tilfeller ved bruk av kombinasjonsbehandling, uten økt forekomst hos eldre pasienter.

I en studie med 880 randomiserte pasienter som ikke responderte tilstrekkelig på behandling med aliskiren 300 mg, førte kombinasjonsbehandling med aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg til systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på 15,8/11,0 mmHg, som var signifikant større enn med aliskiren 300 mg monoterapi. I en studie med 722 randomiserte pasienter som ikke responderte tilstrekkelig på behandling med hydroklortiazid 25 mg, førte kombinasjonsbehandling med aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg til systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på 16,78/10,7 mmHg, som var signifikant større enn med hydroklortiazid 25 mg monoterapi.

I en annen klinisk studie ble effekt og sikkerhet av Sprimeo HCT undersøkt hos 489 overvektige, hypertensive pasienter som ikke responderte på hydroklortiazid 25 mg (baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var på 149,4/96,8 mmHg). Hos denne gruppen pasienter som er vanskelige å behandle ga Sprimeo HCT en blodtrykksreduksjon (systolisk/diastolisk) på 15,8/11,9 mmHg sammenlignet med 15,4/11,3 mmHg for irbesartan/hydroklortiazid, 13,6/10,3 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid og 8,6/7,9 mmHg for monoterapi med hydroklortiazid, og med tilsvarende sikkerhetsprofil som monoterapi med hydroklortiazid.

I en studie med 183 randomiserte pasienter med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk på ≥ 105 og < 120 mmHg), ble det vist at et behandlingsregime med aliskiren og valgfritt tillegg av hydroklortiazid 25 mg var godt tolerert og effektivt med tanke på blodtrykksreduksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aliskiren

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{\max} med 85 % og AUC med 70 %. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering én gang daglig. Steady-state nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

Metabolisme og eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (oral radioaktiv gjenfunnet dose = 91 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte noe mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkelt-doser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og C_{\max} på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra doseproporsjonalitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering (T_{\max} ca. 2 timer). Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70 % etter oral administrering.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erytrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Metabolisme og eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Aliskiren/hydroklortiazid

Median maksimal plasmakonsentrasjonstid etter oral administrering av Sprimeo HCT tabletter er innen 1 time for aliskiren og 2,5 time for hydroklortiazid.

Hastigheten og graden av absorpsjon av Sprimeo HCT er ekvivalent med biotilgjengeligheten til aliskiren og hydroklortiazid gitt som individuelle tabletter. Effekten av matinntak for Sprimeo HCT var tilsvarende de individuelle monoterapiene.

Pasientkarakteristika

Sprimeo HCT har vist seg å være et effektivt antihypertensivum til behandling av voksne pasienter én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Farmakokinetikken til aliskiren påvirkes ikke signifikant hos pasienter med mild til moderat leversykdom. Dosejustering av den innledende dosen Sprimeo HCT er dermed ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen dokumentasjon på Sprimeo HCT og behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3).

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskilleleshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med anuri eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og samtidig bruk av Sprimeo HCT og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av C_{max}, opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Dosejustering av Sprimeo HCT er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data hos den pediatrike populasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologiske studier med aliskiren avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren. Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale ved aliskiren i en 2-årig studie hos rotter og en 6-måneders studie hos transgene mus. Funn av ett adenom i kolon og ett adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Aliskiren hadde ingen tegn på mutagent potensiale, embryoføtal toksisitet eller teratogenisitet. Fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter var upåvirket.

Prekliniske undersøkelser for å støtte bruk av hydroklortiazid hos mennesker inkluderte *in vitro*-gentoksisitetsanalyser og reproduksjonstoksisitets- og karsinogenitetsstudier hos gnagere. Omfattende klinisk dokumentasjon er tilgjengelig for hydroklortiazid og dette reflekteres i de relevante avsnittene.

Observerte funn i 2- og 13-ukers toksisitetsstudier var samsvarende med de funn som tidligere var observert ved aliskiren og hydroklortiazid monoterapi. Det ble ikke observert nye eller uventede funn av relevans for bruk hos mennesker. I 13-ukers toksisitetsstudien hos rotter ble det observert økt cellulær vakuoledannelse i binyrenes zona glomerulosa. Funnet ble observert hos dyr behandlet med hydroklortiazid, men ikke hos dyr som fikk aliskiren alene eller placebo. Det var ingen tegn til at dette funnet var mer uttalt ved bruk av aliskiren/hydroklortiazidkombinasjonen da det kun var sett med en minimal alvorlighetsgrad hos alle dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Krysspovidon
Laktosemonohydrat
Hvetestivelse
Povidon
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Talkum

Drasjering:

Talkum
Hypromellose
Makrogol
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rød (E172)
Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PA/Alu/PVC – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.

Multipakninger inneholdende 90, 98 eller 280 tabletter.

PVC/polyklortrifluoroetylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Enkeltpakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56 x 1 tabletter.

Multipakninger inneholdende 280 tabletter.

Multipakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/041-060

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

23.06.2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer: Hver tablett inneholder 50 mg laktosemonohydrat og 49 mg hvetestivelse.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lysegul, bikonveks, oval filmdrasjert tablett, merket med "CVV" på én side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Sprimeo HCT er indisert hos pasienter som ikke oppnår adekvat blodtrykkskontroll med aliskiren eller hydroklortiazid alene.

Sprimeo HCT er indisert som substitusjonsterapi for de pasienter som er tilfredsstillende kontrollert med aliskiren og hydroklortiazid, gitt samtidig, ved samme doser som i kombinasjonen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose Sprimeo HCT er én tablett daglig. Sprimeo HCT bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Sprimeo HCT bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Den antihypertensive effekten er klart tilstede innen 1 uke, og den maksimale effekten sees vanligvis innen 4 uker.

Dosering hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren eller hydroklortiazid monoterapi

Individuell dosetitrering med hver av de enkelte komponentene anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes.

Sprimeo HCT 300 mg /25 mg kan gis til pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med aliskiren 300 mg eller hydroklortiazid 25 mg alene eller med Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg eller Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Dersom blodtrykket fremdeles ikke er under kontroll etter 2-4 ukers behandling kan dosen økes til maksimalt Sprimeo HCT 300 mg/25 mg daglig. Doseringen bør individualiseres og justeres etter pasientens kliniske respons.

Dosering ved substitusjonsterapi

Av bekvemmelighetsgrunner kan pasienter som får aliskiren og hydroklortiazid fra separate tabletter bytte til fast kombinasjonstablett med Sprimeo HCT som inneholder samme dose av hver komponent.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Sprimeo HCT kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Sprimeo HCT og angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) eller angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Eldre pasienter (over 65 år)

Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

Pediatiske pasienter

Sprimeo HCT er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1), eller overfor andre sulfonamidderivater.
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og endret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt dersom det brukes en kombinasjon av legemidler som kan påvirke dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved å kombinere en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller med en angiotensin II-reseptorantagonist (AII-reseptorantagonist) er derfor ikke anbefalt.

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Hjertesvikt

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt (New York Heart Association (NYHA) funksjonell klasse III-IV). Sprimeo HCT bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt på grunn av begrensede data vedrørende klinisk effekt og sikkerhet.

Angioødem

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av angioødem bør Sprimeo HCT seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel, som f.eks, de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme etter påbegynt behandling med Sprimeo HCT. Ved allerede tilstedeværende natrium- og/eller væskemangel bør elektrolyttbalansen normaliseres før behandling med Sprimeo HCT påbegynnes.

Elektrolyttforstyrrelser

Behandling med Sprimeo HCT bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigert. Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid bør Sprimeo HCT seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen. Som for enhver pasient som behandles med diuretika, bør regelmessig kontroll av serumelektrolytter utføres med passende mellomrom. Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan medføre væske- eller elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselssymptomer på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er tørr munn, tørste, svakhet, letargi, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskelsvakhet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

Selv om bruk av tiaziddiuretika kan medføre hypokalemi, vil samtidig bruk av aliskiren kunne redusere forekomsten av diuretikainduert hypokalemi. Risikoen for å få hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med kraftig diurese, pasienter med utilstrekkelig oralt elektrolyttinntak og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Derimot er det etter markedsføring sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.3, 4.5 og 4.8).

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigert. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Sprimeo HCT bør behandlingen avsluttes inntil natriumnivået er normalisert.

Det er ikke dokumentert at Sprimeo HCT vil redusere eller forebygge diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Sprimeo HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Sprimeo HCT brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter inkludert kalium, kreatinin og serumnivå av urinsyre. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller anuri (se pkt. 4.3).

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Det foreligger ingen erfaring med bruk av Sprimeo HCT hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet, bør det utvises forsiktighet når aliskiren gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AT₁-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom siden mindre forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen kan medføre hepatisk koma. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ingen tilgjengelige data vedrørende bruk av Sprimeo HCT hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasilez kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, og 5.2).

Det er ingen klinisk erfaring med Sprimeo HCT hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av 300 mg aliskiren og 200 mg ketokonazol eller 240 mg verapamil medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med moderate P-gp-hemmere som ketokonazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Nyrearteriestenose og renovaskulær hypertensjon

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Sprimeo HCT hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Metabolske og endokrine effekter

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika. Samtidig bruk av Sprimeo HCT og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Sprimeo HCT kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi (se pkt. 4.3). Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Sprimeo HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Sprimeo HCT anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i akutt forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør behandlingen med Sprimeo HCT avbrytes.

Som for andre antihypertensiva vil uttalt blodtryksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller slag.

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan oppstå hos pasienter, men det er mer sannsynlig at det oppstår hos pasienter med allergi eller astma.

Hjelpetoffer

Sprimeo HCT inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sprimeo HCT inneholder hvetestivelse. Det er egnet for personer med cøliaki. Pasienter med hveteallergi (forskjellig fra cøliaki) bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om interaksjoner med Sprimeo HCT

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium: Den kaliumreduserende effekten av hydroklortiazid svekkes av den kaliumsparende effekten av aliskiren. Det forventes imidlertid at effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil potenseres av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salisylsyrederivater). Derimot kan samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium: Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Sprimeo HCT gis sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre, og ikke-selektive NSAIDs: Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. NSAIDs kan også svekke diuretisk- og antihypertensiv virkning av hydroklortiazid.

Videre kan bruk av aliskiren og hydroklortiazid samtidig med NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av Sprimeo HCT og et NSAID påkrevder dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Andre antihypertensiva: Den antihypertensive effekten av Sprimeo HCT kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensiva.

Ytterligere informasjon om aliskireninteraksjoner

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoksin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hydroklortiazid. Ingen klinisk relevante interaksjoner har blitt identifisert. Som et resultat av dette er det ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse samtidig administrerte legemidlene.

P-glykoprotein-interaksjoner: I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet knyttet til intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Rifampicin, som er en induktor av P-gp reduserte biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre induktorer av P-gp (Johannesurt) kan redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Til tross for at dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-nivå vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

Potente P-gp-hemmere: En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 and 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og C_{max} for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hemmere: Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen dobles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

P-gp-substrater eller svake hemmere: Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) økte AUC for aliskiren (300 mg) ved "steady-state" og C_{max} med 50 %.

Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere: Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med grapefruktjuice).

Grapefruktjuice: Inntak av grapefruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og C_{max} for aliskiren. Samtidig inntak med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at grapefruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Sprimeo HCT tas sammen med grapefruktjuice.

Furosemid: Når aliskiren og furosemid ble gitt samtidig ble AUC og C_{max} for furosemid redusert med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at effektene monitoreres når furosemidbehandlingen innledes og justeres for å unngå mulig redusert effekt i kliniske tilfeller med væskeoverskudd.

Warfarin: Effektene av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

Interaksjoner med mat: Måltider med høyt fettinnhold har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig.

Ytterligere informasjon om hydroklortiazidinteraksjoner

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika ved samtidig bruk:

Litium: Renal clearance av litium reduseres av tiazider. Risiko for litiumtoksisitet kan derfor øke ved bruk av hydroklortiazid. Samtidig bruk av litium og hydroklortiazid anbefales ikke. Dersom samtidig bruk anses som helt nødvendig, anbefales nøye kontroll av litiumkonsentrasjonen i serum.

Legemidler som kan indusere torsades de pointes: På grunn av risiko for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan indusere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium: Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin): Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

Digoksin eller andre digitalisglykosider: Bivirkninger som tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier.

Vitamin D og kalsiumsalter: Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika): Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig (se pkt. 4.4). Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose induert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Betablokkere og diazoksid: Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

Legemidler brukt i behandling av urinsyregikt: Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfapyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal mobilitet: Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkens tømningshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

Amantadin: Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.

Ionebytterresiner: Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin og kolestipol. Dette kan føre til subterapeutisk effekt av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis minimere interaksjonen.

Cytotoksiske legemidler: Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

Ikke-depolariserende muskelrelaxerende midler: Tiazider, inkludert hydroklortiazid, forsterker den relaxerende effekten på muskelskjelettet av f.eks. kurarederivater.

Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer: Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.

Metyldopa: Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

Jodholdige kontrastmidler: Ved diuretikainduisert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før bruk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død dersom de brukes i løpet av andre og tredje trimester. Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller svangerskapsforgiftning på grunn av risiko for redusert plasmavolum og nypohyperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Det er ikke utført egne kliniske studier med denne kombinasjonen, og derfor skal ikke Sprimeo HCT brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3). Bytte til egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av en planlagt graviditet. Sprimeo HCT bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent hvorvidt aliskiren utskilles i human morsmelk. Aliskiren ble utskilt i melk hos diende rotter.

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen.

Bruk av Sprimeo HCT er ikke anbefalt under amming. Dersom Sprimeo HCT brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke sannsynlig at Sprimeo HCT påvirker evnen til å kjøre og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre leilighetsvis ved inntak av antihypertensiva.

4.8 Bivirkninger

Aliskiren/hydroklortiazidkombinasjon

Sikkerheten ved bruk av Sprimeo HCT har blitt undersøkt i 9 kliniske studier med flere enn 3900 pasienter, deriblant flere enn 700 som ble behandlet i mer enn 6 måneder, og 190 som ble behandlet i mer enn 1 år. Forekomsten av bivirkninger viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk tilhørighet. Behandling med Sprimeo HCT ved doser opptil 300 mg/25 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen sett ved bruk av Sprimeo HCT er diaré. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Sprimeo HCT (aliskiren og hydroklortiazid) kan inntreffe for Sprimeo HCT. Disse bivirkningene er listet i de respektive avsnittene for enkeltkomponentene.

Frekvensen av bivirkningene listet under er rangert etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré

Diaré: Diaré er en doserelatert bivirkning for aliskiren. I kontrollerte, kliniske studier fikk 1,3 % av pasientene som ble behandlet med Sprimeo HCT diaré, sammenlignet med 1,4 % og 1,9 % av pasientene behandlet med henholdsvis aliskiren og hydroklortiazid.

Serumkalium: I en stor placebokontrollert klinisk studie tilnærmet balanserte de motsatte effektene av aliskiren (150 mg eller 300 mg) og hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) på serumkalium hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter kan den ene eller andre effekten være dominerende. Rutinemessig kontroll av serumkalium for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser bør derfor utføres hos risikopasienter med passende mellomrom (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Andre bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå ved bruk av Primeo HCT, selv om de ikke er observert i kliniske studier.

Aliskiren

Behandling med aliskiren opptil 300 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen er diaré.

Kjente bivirkninger ved aliskiren er presentert i tabellen under ved bruk av den samme inndelingen som ble angitt for den faste kombinasjonen.

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Svimmelhet
Karsykdommer	
Mindre vanlige:	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitetsreaksjoner
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Utslett, alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner
Sjeldne:	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Perifert ødem
Undersøkelser	
Vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt
Sjeldne:	Økt kreatinin i blodet

Angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner har forekommet ved behandling med aliskiren. I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller angiotensinreseptorantagonister).

Hypersensitivitetsreaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring.

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Hemoglobin og hematokrit: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen p.g.a. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet, slik som ACE-hemmere og angiotensinreseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4). Det har også blitt rapportert om perifert ødem, økt kreatininnivå i blodet og alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har hatt en utbredt forskrivning i flere år, ofte i høyere doser enn det som er i Sprimeo HCT. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med tiaziddiuretika alene, inkludert hydroklortiazid:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne:	Trombocytopeni, av og til med purpura
Svært sjeldne:	Agranulocytose, benmargsdepresjon, hemolytisk anemi, leukopeni
Ikke kjent:	Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne:	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Hypokalemi
Vanlige:	Hyperurikemi, hypermagnesemi, hyponatremi
Sjeldne:	Hyperkalsemi, hyperglykemi, forverring av diabetisk metabolsk tilstand
Svært sjeldne:	Hypokloremisk alkalose
Psykiatriske lidelser	
Sjeldne:	Depresjon, insomni/søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne:	Svimmelhet, hodepine, parestesi
Øyesykdommer	
Sjeldne:	Synssvekkelse
Ikke kjent:	Akutt trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	
Sjeldne:	Hjertearytmier
Karsykdommer	
Vanlige:	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne:	Åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Redusert appetitt, lett kvalme og brekninger
Sjeldne:	Mageubehag, forstoppelse, diaré
Svært sjeldne:	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne:	Intrahepatisk kolestase, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Urtikaria og andre former for utslett
Sjeldne:	Fotosensibiliserings-reaksjoner
Svært sjeldne:	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse.
Ikke kjent:	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent:	Muskelkrampe
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent:	Nyresykdommer, akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	Impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent:	Asteni, feber
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Økning i kolesterol og triglycider
Sjeldne:	Glukosuri

4.9 Overdosering

Informasjon om behandling av overdose med Sprimeo HCT er ikke tilgjengelig. Det mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten til aliskiren.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere muskeltremor og/eller forverre hjertearytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika. Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer bør støttende tiltak iverksettes.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Reninhemmer (aliskiren) kombinert med diuretika (hydroklortiazid), ATC-kode: C09XA52

Sprimeo HCT kombinerer to antihypertensiva for å kontrollere blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere og hydroklortiazid tilhører klassen tiaziddiuretika. Kombinasjonen av disse virkestoffene med komplementære virkemekanismer gir en additiv antihypertensiv effekt som gir en større blodtryksreduksjon enn de enkelte komponentene alene.

Aliskiren

Aliskiren er en oral, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren PRA hos hypertensive pasienter med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av effektene på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele dosenintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med en gjennomsnittlig "peak/through" ratio for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling (12 måneder), og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumkanalblokkeren amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene var effektive og godt tolerert.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter (≥ 65 år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).

I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter (≥ 65 år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30% ≥ 75 år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn til "rebound"-effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirengruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. Preliminære resultater fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,09 til fordel for placebo (95 % konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidet $p=0,17$). I tillegg ble det sett en økt forekomst av alvorlige bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo for nyrekomplikasjoner (4,7 % versus 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % versus 27,1 %), hypotensjon (18,4 % versus 14,6 %) og slag (2,7 % versus 2,0 %). Den økte forekomsten av ikke-fatalt slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaaktivitet og hemmingen av NaCl-transporten i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika hemmer Na⁺Cl⁻-symporteren ved å konkurrere om Cl⁻-bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: direkte ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, aldosteronsekresjon og kaliumtap via urinen og reduksjon av serumkalium.

Aliskiren/hydroklortiazid

Over 3900 hypertensive pasienter fikk Sprimeo HCT én gang daglig i kliniske studier.

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av Sprimeo HCT én gang daglig en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer. Den blodtrykkssenkende effekten er klart tilstede innen 1 uke, og den maksimale effekten sees vanligvis etter 4 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Den blodtrykkssenkende effekten av en enkelt dose av kombinasjonen vedvarte i 24 timer. Ved seponering av aliskirenbehandlingen (aliskiren med eller uten tillegg av hydroklortiazid) gikk blodtrykket gradvis (3-4 uker) tilbake til utgangsnivået uten tegn til "rebound"-effekt.

Sprimeo HCT ble undersøkt i en placebokontrollert studie som omfatter 2762 hypertensive pasienter med diastolisk blodtrykk ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (gjennomsnittlig blodtrykk ved baseline var 153,6/99,2 mmHg). I denne studien førte Sprimeo HCT, i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg, til doseavhengige blodtrykksreduksjoner (systolisk/diastolisk) fra henholdsvis 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, sammenlignet med 7,5/6,9 mmHg for placebo. Den uttalte blodtrykkssenkende effekten med disse kombinasjonsdosene var også signifikant større enn de respektive dosene med aliskiren og hydroklortiazid alene. Kombinasjonen aliskiren og hydroklortiazid nøytraliserte økningen i PRA, forårsaket av hydroklortiazid.

Behandling av hypertensive pasienter med sterkt forhøyet blodtrykk (systolisk blodtrykk ≥ 160 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 100 mmHg) med doser på 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg Sprimeo HCT (gitt uten opptitrering fra monoterapi) ga signifikant større systolisk/diastolisk blodtrykkskontrollrate ($< 140/90$ mmHg) sammenlignet med respektive monoterapier. Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg ga doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk i denne populasjonen, fra 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, som var signifikant bedre enn respektive monoterapier. Sikkerheten ved bruk av kombinasjonsbehandling var tilsvarende de respektive monoterapiene, uavhengig av alvorlighetsgraden av hypertensjonen eller nærvær eller fravær av ytterligere kardiovaskulære risikofaktorer. Hypotensjon og andre relaterte bivirkninger oppstod i mindre vanlige tilfeller ved bruk av kombinasjonsbehandling, uten økt forekomst hos eldre pasienter.

I en studie med 880 randomiserte pasienter som ikke responderte tilstrekkelig på behandling med aliskiren 300 mg, førte kombinasjonsbehandling med aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg til systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på 15,8/11,0 mmHg, som var signifikant større enn med aliskiren 300 mg monoterapi. I en studie med 722 randomiserte pasienter som ikke responderte tilstrekkelig på behandling med hydroklortiazid 25 mg, førte kombinasjonsbehandling med aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg til systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på 16,78/10,7 mmHg, som var signifikant større enn med hydroklortiazid 25 mg monoterapi.

I en annen klinisk studie ble effekt og sikkerhet av Sprimeo HCT undersøkt hos 489 overvektige, hypertensive pasienter som ikke responderte på hydroklortiazid 25 mg (baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var på 149,4/96,8 mmHg). Hos denne gruppen pasienter som er vanskelige å behandle ga Sprimeo HCT en blodtrykksreduksjon (systolisk/diastolisk) på 15,8/11,9 mmHg sammenlignet med 15,4/11,3 mmHg for irbesartan/hydroklortiazid, 13,6/10,3 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid og 8,6/7,9 mmHg for monoterapi med hydroklortiazid, og med tilsvarende sikkerhetsprofil som monoterapi med hydroklortiazid.

I en studie med 183 randomiserte pasienter med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk på ≥ 105 og < 120 mmHg), ble det vist at et behandlingsregime med aliskiren og valgfritt tillegg av hydroklortiazid 25 mg var godt tolerert og effektivt med tanke på blodtrykksreduksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aliskiren

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{\max} med 85 % og AUC med 70 %. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering én gang daglig. Steady-state nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

Metabolisme og eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (oral radioaktiv gjenfunnet dose = 91 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte noe mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkelt doser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og C_{\max} på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra doseproporsjonalitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering (T_{\max} ca. 2 timer). Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70 % etter oral administrering.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erytrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Metabolisme og eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsakelig som uforandret forbindelse. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Aliskiren/hydroklortiazid

Median maksimal plasmakonsentrasjonstid etter oral administrering av Sprimeo HCT tabletter er innen 1 time for aliskiren og 2,5 time for hydroklortiazid.

Hastigheten og graden av absorpsjon av Sprimeo HCT er ekvivalent med biotilgjengeligheten til aliskiren og hydroklortiazid gitt som individuelle tabletter. Effekten av matinntak for Sprimeo HCT var tilsvarende de individuelle monoterapiene.

Pasientkarakteristika

Sprimeo HCT har vist seg å være et effektivt antihypertensivum til behandling av voksne pasienter én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Farmakokinetikken til aliskiren påvirkes ikke signifikant hos pasienter med mild til moderat leversykdom. Dosejustering av den innledende dosen Sprimeo HCT er dermed ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen dokumentasjon på Sprimeo HCT og behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3).

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskilleleshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. Sprimeo HCT er kontraindisert hos pasienter med anuri eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og samtidig bruk av Sprimeo HCT og A₁-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av C_{max}, opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESKD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er midlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Dosejustering av Sprimeo HCT er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data hos den pediatriske populasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologiske studier med aliskiren avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren. Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale ved aliskiren i en 2-årig studie hos rotter og en 6-måneders studie hos transgene mus. Funn av ett adenom i kolon og ett adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Aliskiren hadde ingen tegn på mutagent potensiale, embryoføtal toksisitet eller teratogenisitet. Fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter var upåvirket.

Prekliniske undersøkelser for å støtte bruk av hydroklortiazid hos mennesker inkluderte *in vitro*-gentoksisitetsanalyser og reproduksjonstoksisitets- og karsinogenitetsstudier hos gnagere. Omfattende klinisk dokumentasjon er tilgjengelig for hydroklortiazid og dette reflekteres i de relevante avsnittene.

Observerte funn i 2- og 13-ukers toksisitetsstudier var samsvarende med de funn som tidligere var observert ved aliskiren og hydroklortiazid monoterapi. Det ble ikke observert nye eller uventede funn av relevans for bruk hos mennesker. I 13-ukers toksisitetsstudien hos rotter ble det observert økt cellulær vakuoledannelse i binyrenes zona glomerulosa. Funnet ble observert hos dyr behandlet med hydroklortiazid, men ikke hos dyr som fikk aliskiren alene eller placebo. Det var ingen tegn til at dette funnet var mer uttalt ved bruk av aliskiren/hydroklortiazidkombinasjonen da det kun var sett med en minimal alvorlighetsgrad hos alle dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon
Laktosemonohydrat
Hvetestivelse
Povidon
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Talkum

Drasjering:

Talkum
Hypromellose
Makrogol
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rød (E172)
Jernoksid, gul (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PA/Alu/PVC – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.

Multipakninger inneholdende 90, 98 eller 280 tabletter.

PVC/polyklortrifluoroetylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Enkeltpakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56 x 1 tabletter.

Multipakninger inneholdende 280 tabletter.

Multipakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/061-080

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

23.06.2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet, presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i legemiddelovervåkingsplanen, i henhold til godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal den oppdaterte RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (Periodic Safety Update Report, PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkingsplanen eller risikominimeringsaktiviteter.
- innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

FORPLIKTELSE TIL Å UTFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn de endelige resultatene og studierapporten fra den aktive behandlingsfasen fra ALTITUDE-studien når dette er tilgjengelig.	31. juli 2012
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn oppdatert risikohåndteringsplan (RMP) som tilstrekkelig beskriver alle sikkerhetsbekymringer, legemiddelovervåkingsaktiviteter og tiltak utformet for å identifisere, karakterisere, forebygge eller redusere risiko.	Innen en måned fra kommisjonsvedtak foreligger

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/010	7 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/011	14 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/012	28 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/013	30 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/014	50 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/015	56 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/016	56 filmdrasjerte tablett (56x1; perforerte endoseblistere)
EU/1/11/683/017	90 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/018	98 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/020	280 filmdrasjerte tabletter (20x14)
EU/1/11/683/019	98 filmdrasjerte tabletter (2x49; perforerte endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
30 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/019	98 filmdrasjerte tablett (2x49; perforerte endoseblistere)
EU/1/11/683/020	280 filmdrasjerte tablett (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
90 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tablett
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tablett
14 filmdrasjerte tablett
28 filmdrasjerte tablett
30 filmdrasjerte tablett
50 filmdrasjerte tablett
56 filmdrasjerte tablett
90 filmdrasjerte tablett
98 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/030	7 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/031	14 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/032	28 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/033	30 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/034	50 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/035	56 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/036	56 filmdrasjerte tablett (56x1; perforerte endoseblistere)
EU/1/11/683/037	90 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/038	98 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/040	280 filmdrasjerte tabletter (20x14)
EU/1/11/683/039	98 filmdrasjerte tabletter (2x49; perforerte endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
30 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/039	98 filmdrasjerte tablettar (2x49; perforerte endoseblistere)
EU/1/11/683/040	280 filmdrasjerte tablettar (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
90 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/050	7 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/051	14 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/052	28 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/053	30 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/054	50 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/055	56 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/056	56 filmdrasjerte tablett (56x1; perforerte endoseblistere)
EU/1/11/683/057	90 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/058	98 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/060	280 filmdrasjerte tabletter (20x14)
EU/1/11/683/059	98 filmdrasjerte tabletter (2x49; perforerte endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
30 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/059	98 filmdrasjerte tabletter (2x49; perforerte endoseblistere)
EU/1/11/683/060	280 filmdrasjerte tabletter (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
90 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/070	7 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/071	14 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/072	28 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/073	30 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/074	50 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/075	56 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/076	56 filmdrasjerte tablett (56x1; perforerte endoseblistere)
EU/1/11/683/077	90 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/683/078	98 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/080	280 filmdrasjerte tabletter (20x14)
EU/1/11/683/079	98 filmdrasjerte tabletter (2x49; perforerte endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
30 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PVC/PCTFE BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/079	98 filmdrasjerte tablettar (2x49; perforerte endoseblister)
EU/1/11/683/080	280 filmdrasjerte tablettar (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og hvetestivelse.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
90 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Primeo HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Primeo HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Primeo HCT er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Primeo HCT
3. Hvordan du bruker Primeo HCT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Primeo HCT
6. Ytterligere informasjon

1. HVA PRIMEO HCT ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Primeo HCT tabletter inneholder to virkestoffer som heter aliskiren og hydroklortiazid. Begge disse virkestoffene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk (hypertensjon).

Aliskiren er et virkestoff som tilhører en ny legemiddelklasse kalt reninhemmere. Disse reduserer mengden angiotensin II som produseres av kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av, og blodtrykket senkes.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler kalt tiaziddiuretika. Hydroklortiazid øker urinproduksjonen, noe som også senker blodtrykket.

Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

Primeo HCT brukes i behandlingen av høyt blodtrykk.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER SPRIMEO HCT

Bruk ikke Sprimeo HCT

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor aliskiren eller hydroklortiazid, overfor sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene) eller et av de andre innholdstoffene i Sprimeo HCT. Dersom du tror du kan være allergisk skal du ikke ta Sprimeo HCT. Rådfør deg med lege.
- hvis du har opplevd følgende former for angioødem (åndenød eller problemer med å svelge eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge):
 - angioødem ved bruk av aliskiren.
 - arvelig angioødem.
 - angioødem uten kjent årsak.
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Sprimeo HCT bør også unngås tidlig i svangerskapet – se avsnittet ”Graviditet og amming”).
- dersom du er gravid mellom tredje og niende måned.
- dersom du har alvorlige lever- eller nyreproblemer.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium eller natrium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt, til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrytaller i leddene).
- hvis du bruker ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt), itrakonazol (et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner) eller kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme).
- hvis du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en ”angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer” som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.eller
 - en ”angiotensin 2-reseptorblokker” som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.

Informér legen din før du bruker Sprimeo HCT dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Vis forsiktighet ved bruk av Sprimeo HCT

- hvis du har nyreproblemer, vil legen din nøye vurdere om Sprimeo HCT er egnet for deg og vil kanskje igangsette tettere oppfølging av deg.
- hvis du har gjennomgått nyretransplantasjon.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har hjerteproblemer.
- hvis du opplever angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge). Dersom dette oppstår, skal du slutte å bruke Sprimeo HCT og kontakte legen din.
- hvis du har diabetes (høyt blodsukker).
- hvis du har for høyt nivå av kolesterol eller triglyserider i blodet ditt.
- hvis du har en sykdom som heter lupus erythematosus (også kalt ”lupus” eller ”SLE”).
- hvis du har allergi eller astma.
- hvis du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en ”angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer” som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.eller
 - en ”angiotensin 2-reseptorblokker” som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- hvis du har saltrestriksjoner i kosten.

- hvis du har tegn eller symptomer som unormal tørste, tørr munn, generell svakhet, søvnlighet, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, oppkast eller unormalt rask hjerterytme. Dette kan være tegn på overdosering med hydroklortiazid (som finnes i Sprimeo HCT).
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter solesponering.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer eller uker etter at du begynner med Rasliez HCT. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.

Informér legen din dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Sprimeo HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt "Graviditet og amming").

Bruk av Sprimeo HCT hos barn og ungdom opp til 18 år anbefales ikke.

Bruk av andre legemidler

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Det er spesielt viktig å fortelle legen din dersom du bruker følgende legemidler:

- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon).
- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, karbenoksolen, amfotericin eller penicillin G.
- legemidler som kan indusere "*torsades de pointes*" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika.
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika (karbamazepin).
- smertestillende legemidler slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere).
- legemidler som reduserer høyt blodtrykk inkludert metyldopa.
- legemidler som øker blodtrykket slik som noradrenalin eller adrenalin.
- digoksin eller digitalisglykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer).
- vitamin D og kalsiumsalter.
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin).
- legemidler som kan øke blodsukkernivået slik som betablokkere og diazoksid.
- legemidler for behandling av urinsyregikt, slik som allopurinol.
- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelskramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse).
- amantadin (legemiddel for behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus).
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet).
- cytotoxiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosamid.
- muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner).
- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer).
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billediagnostikk).
- leddgiktmedisin.

Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:

- furosemid, et legemiddel av typen som kalles diuretika, eller vanndrivende tabletter, som brukes til å øke urinproduksjonen.
- enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner, som ketokonazol.
- verapamil, et legemiddel som brukes for å senke høyt blodtrykk, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris.

Inntak av Sprimeo HCT sammen med mat og drikke

Du bør ta Sprimeo HCT én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta Sprimeo HCT sammen med grapefruktjuice.

Graviditet

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Rasliez HCT før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Rasliez HCT. Rasliez HCT er ikke anbefalt under svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet ved bruk etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Sprimeo HCT er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Som for mange andre legemidler som brukes i behandlingen av høyt blodtrykk kan dette legemidlet gjøre at du føler deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Sprimeo HCT

Sprimeo HCT inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Sprimeo HCT inneholder hveteestivelse. Det er egnet for personer med cøliaki. Pasienter med hveteallergi (forskjellig fra cøliaki) bør ikke ta dette legemidlet.

3. HVORDAN DU BRUKER SPRIMEO HCT

Bruk alltid Sprimeo HCT slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen Sprimeo HCT er én tablett daglig. Svelg tablettene hel sammen med litt vann. Du bør ta Sprimeo HCT én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta Sprimeo HCT sammen med grapefruktjuice. Legen din kan komme til å justere dosen din, avhengig av din blodtryksrespons.

Sprimeo HCT kan ha blitt forskrevet til deg fordi tidligere behandling ikke senket blodtrykket ditt tilstrekkelig. Dersom dette er tilfelle vil legen din informere deg om hvordan du skal bytte fra den tidligere behandlingen din til Sprimeo HCT.

Dersom du tar for mye av Sprimeo HCT

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Sprimeo HCT-tabletter, må du oppsøke lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta Sprimeo HCT

Dersom du glemmer å ta en dose av dette legemidlet skal du ta det så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du derimot ta den neste tablett til vanlig tid. **Du må ikke** ta en dobbelt dose (to tabletter på én gang) som erstatning for en glemt tablett.

Du må ikke slutte å ta denne medisinen, selv om du føler deg frisk (hvis ikke legen din forteller deg at du skal slutte).

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg helt normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Sprimeo HCT forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du må kanskje slutte med Sprimeo HCT.

Bivirkninger som ble rapportert fra pasienter behandlet med Sprimeo HCT i kliniske studier var:

Vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 10 pasienter):

- Diaré.

Som for alle kombinasjoner av to virkestoff kan det ikke utelukkes at det oppstår bivirkninger som er knyttet til de individuelle virkestoffene.

Aliskiren:

Vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 10 pasienter):

- Diaré.
- Leddsmerter (artraigi).
- Høyt nivå av kalium i blodet.
- Svimmelhet.

Mindre vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 100 pasienter):

- Hudutslett (dette kan også være et tegn på allergiske reaksjoner eller angioødem – se ”Sjeldne” bivirkninger nedenfor).
- Nyreproblemer inkludert akutt nyresvikt (kraftig nedsatt urinproduksjon).
- Hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem).
- Alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber).
- Lavt blodtrykk.

Sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 1000 pasienter):

- Allergiske reaksjoner (hypersensitivitet) og angioødem (hvis symptomer kan være åndenød eller problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet).
- Økt nivå av kreatinin i blodet.

Hydroklortiazid:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 pasienter):

- Lavt kaliumnivå i blodet.
- Økning av fettstoffer i blodet.

Vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 10 pasienter):

- Høyt urinsyrenivå i blodet.
- Lavt magnesiumnivå i blodet.
- Lavt natriumnivå i blodet.
- Svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp.
- Redusert appetitt.
- Kvalme og brekninger.
- Kløende utslett og andre typer utslett.
- Manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon.

Sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 1000 pasienter):

- Lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden).
- Høyt kalsiumnivå i blodet.
- Høyt blodsukker.
- Forverring av diabetisk metabolsk status.
- Nedstemthet (depresjon).
- Søvnforstyrrelser.
- Svimmelhet.
- Hodepine.
- Prikking eller nummenhet.
- Synsforstyrrelser.
- Uregelmessige hjerteslag.
- Mageubehag.
- Forstoppelse.
- Diaré.
- Leversykdommer som kan opptre sammen med gul hud og øyne.
- Økt overfølsomhet for sol på hud.
- Sukker i urinen.

Svært sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 10 000 pasienter):

- Feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller).
- Blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi).
- Utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner).
- Forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose).
- Pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress" inkludert lungebetennelse og lungeødem).
- Sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen).
- Utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus).
- Betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rød lilla prikker, feber (vaskulitt).
- Alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse).

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Svakhhet.
- Blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi).
- Svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på akutt trangvinkelglaukom).
- Alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme).
- Muskelkramper.
- Sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt), svakhhet (asteni).
- Feber.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER SPRIMEO HCT

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Sprimeo HCT etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Sprimeo HCT

- Hver Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, laktosemonohydrat, hvetestivelse, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, talkum, hypromellose, makrogol, titandioksid (E 171).
- Hver Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, laktosemonohydrat, hvetestivelse, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, talkum, hypromellose, makrogol, titandioksid (E 171), rød jernoksid (E172), gul jernoksid (E172).
- Hver Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, laktosemonohydrat, hvetestivelse, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, talkum, hypromellose, makrogol, titandioksid (E 171), rød jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).
- Hver Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, laktosemonohydrat, hvetestivelse, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, talkum, hypromellose, makrogol, titandioksid (E 171), rød jernoksid (E172), gul jernoksid (E172).

Hvordan Sprimeo HCT ser ut og innholdet i pakningen

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, ovale filmdrasjerte tabletter merket med "LCI" på én side og "NVR" på den andre siden.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter er svakt gule, ovale filmdrasjerte tabletter merket med "CLL" på én side og "NVR" på den andre siden.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter er fiolethvite, ovale filmdrasjerte tabletter merket med "CVI" på én side og "NVR" på den andre siden.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter er lysegule, ovale filmdrasjerte tabletter merket med "CVV" på én side og "NVR" på den andre siden.

Spriemo HCT er tilgjengelig i pakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter. Pakninger inneholdende 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>