

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen: Varje tablett innehåller 25 mg laktosmonohydrat och 24,5 mg vetestärkelse.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, bikonvex, oval, filmdragerad tablett, präglad med "LCP" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Primeo HCT är avsett för patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket med enbart aliskiren eller hydroklortiazid.

Primeo HCT är avsett som ersättningsbehandling till patienter som uppnått adekvat kontroll med aliskiren och hydroklortiazid, givna tillsammans och i samma doser som kombinationen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos av Primeo HCT är en tablett dagligen. Primeo HCT ska tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice ska inte tas tillsammans med Primeo HCT.

Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom 1 vecka och maximal effekt ses vanligen inom 4 veckor.

Dosering hos patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll med aliskiren eller hydroklortiazid i monoterapi

Individuell dositering för var och en av de två komponenterna kan rekommenderas före byte till fast kombination. När det är kliniskt lämpligt, kan direkt byte från monoterapi till fast kombination övervägas.

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg kan ges till patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket med endast aliskiren 150 mg eller hydroklortiazid 12,5 mg.

Om blodtrycket fortfarande inte är under kontroll efter 2-4 veckors behandling kan dosen titreras upp till en maximal dos om Primeo HCT 300 mg/25 mg dagligen. Dosen bör anpassas individuellt och justeras i enlighet med patientens svar på behandlingen.

Dosering vid ersättningsbehandling

För större bekvämlighet kan patienter som får aliskiren och hydroklortiazid med separata tabletter byta till Sprimeo HCT tabletter med fast kombination av samma doser av komponenterna.

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Sprimeo HCT kontraindicerat för användning hos patienter med anuri och hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/minut/1,73 m²). Samtidig användning av Sprimeo HCT med angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) eller angiotensin-konvertashämmare (ACE-hämmare) är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Äldre patienter (över 65 år)

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos äldre patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Barn

Sprimeo HCT rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1) eller mot andra sulfonamidderivat.
- Angioödem med aliskiren i anamnes.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6).
- Anuri.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/minut/1,73 m²).
- Refraktär hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symtomatisk hyperurikemi.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp) och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotension, synkope, stroke, hyperkalemi och förändringar i njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats bland känsliga individer, speciellt vid kombinationer med olika läkemedel som påverkar detta systemet (se avsnitt 5.1). Dubbel renin-angiotensin-aldosteronsystem-blockad genom att kombinera aliskiren med en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) är därför inte rekommenderat.

Användning av aliskiren i kombination med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Hjärtsvikt

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med allvarlig, kronisk hjärtsvikt (New York Heart Association- (NYHA-) grad III-IV). Spimeo HCT ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt beroende på begränsade data avseende klinisk effekt och säkerhet.

Angioödem

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om angioödem inträffar, ska behandling med Spimeo HCT upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Om tungan, stämband eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Hos patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter, t ex de som får höga doser diuretika, kan symtomatisk hypotoni uppträda efter påbörjad behandling med Spimeo HCT. Spimeo HCT bör endast användas efter korrigerat för eventuell, redan befintlig natrium-och/eller vätskebrist.

Elektrolytbalans

Behandling med Primeo HCT bör endast påbörjas efter korrigerig för hypokalemi och eventuell samtidig hypomagnesemi. Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hypokalemi eller förvärra redan existerande hypokalemi. Tiaziddiuretika ska ges med försiktighet till patienter med tillstånd som innebär ökad kaliumförlust, till exempel saltförlorande nefropati och prerenalt (kardiogent) nedsatt njurfunktion. Om hypokalemi utvecklas under hydroklortiazidbehandling bör behandling med Primeo HCT avbrytas tills en stabil korrigerig av kaliumbalansen uppnåts. Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika kan samtidig behandling med aliskiren minska diuretikainducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är större hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitten 4.5 och 4.8).

Omvänt, ökning av kaliumhalten i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökning kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Samtidig användning av aliskiren med ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.5 och 4.8).

Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hyponatremi och hypokloremisk alkalos eller förvärra redan existerande hyponatremi. Hyponatremi, åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv förvirring, apati) har observerats. Behandling med hydroklortiazid bör endast påbörjas efter korrigerig av tidigare hyponatremi. Vid allvarlig eller snabb utveckling av hyponatremi under behandling med Primeo HCT, bör behandlingen avbrytas tills normalisering av natremin.

Det finns inga belägg för att Primeo HCT skulle reducera eller förhindra diuretikainducerad hyponatremi. Eventuell kloridbrist är oftast lätt och kräver i allmänhet ingen behandling.

Alla patienter som får tiaziddiuretika bör regelbundet övervakas med avseende på rubbningar i elektrolytbalansen, särskilt kalium, natrium och magnesium.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan orsaka en intermitterig och lätt förhöjning av serumkalcium om det inte finns några kända störningar i kalciummetabolismen. Primeo HCT är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigerig av en på förhand existerande hyperkalcemi. Primeo HCT bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandlingen. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyreos. Tiazider bör sättas ut innan paratyroidfunktionen testas.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tiaziddiuretika kan framkalla azotemi hos patienter med kronisk njursjukdom. När Sprimeo HCT används hos patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk övervakning av serumelektrolytnivåer inklusive kalium-, kreatinin- och urinsyrenivåerna i serum. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller anuri (se avsnitt 4.3).

Ingen justering av dosen är nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 30 ml/minut/1,73 m²).

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Sprimeo HCT hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, bör man vara försiktig när aliskiren ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar, osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännande hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer, bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom leverkoma kan framkallas på grund av smärre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen. Ingen justering av den initiala dosen krävs hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data från användning av Sprimeo HCT hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Sprimeo HCT kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Klinisk erfarenhet saknas från behandling av patienter med nedsatt leverfunktion med Sprimeo HCT.

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med aliskiren 300 mg och ketokonazol 200 mg eller verapamil 240 mg resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och måttliga hämmare av P-gp t ex ketokonazol eller verapamil (se avsnitt 4.5).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som vid andra kärlvidgande medel ska särskild försiktighet iaktas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Njurartärstenos och renovaskulär hypertoni

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Sprimeo HCT på patienter med unilaterala eller bilaterala njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Metabola och endokrina effekter

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas. Samtidig användning av Sprimeo HCT och ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.3).

På grund av innehållet av hydroklortiazid är Sprimeo HCT kontraindicerat vid symtomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan höja serumnivån av urinsyra på grund av reducerad clearance av urinsyra och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi samt orsaka urinsyregeki hos känsliga patienter.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigerande av en på förhand existerande hyperkalcemi. Sprimeo HCT bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandling. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för dold hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen med Sprimeo HCT. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Allmänt

Om svår och ihållande diarré uppstår ska behandlingen med Sprimeo HCT avbrytas.

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan kraftigt sjunkande blodtryck hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan inträffa hos patienter, men är mer troliga hos patienter med allergi och astma.

Hjälpämnen

Sprimeo HCT innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Sprimeo HCT innehåller vetestärkelse. Det kan användas av personer med glutenintolerans (celiaki). Patienter som är allergiska mot vete (annan sjukdom än glutenintolerans) ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner med Sprimeo HCT

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum: Hydroklortiazids kaliumuttömmande effekt dämpas av aliskirens kaliumsparande effekt. Denna effekt hos hydroklortiazid på serumkalium kan emellertid förstärkas av andra läkemedel som förknippas med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G och salicylsyraderivat). Omvänt kan, samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t.ex. kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar: Periodisk monitorering av serumkalium rekommenderas när Sprimeo HCT ges tillsammans med läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (COX-2-hämmare), acetylsalicylsyra och icke-selektiva NSAID-medel: Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. NSAID kan även minska den diuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling av aliskiren och hydroklortiazid med NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av Sprimeo HCT med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Andra antihypertensiva läkemedel: Den antihypertensiva effekten hos Sprimeo HCT kan öka vid samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel.

Ytterligare information om interaktioner med aliskiren

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, tenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin och hydroklortiazid. Inga kliniskt relevanta interaktioner har identifierats. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller för dessa samtidigt administrerade läkemedel.

Interaktioner med P-glykoprotein: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka koncentrationsförhållandena vävnad-till-plasma. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

Kraftiga hämmare av P-gp: I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Måttliga hämmare av P-gp: Samtidig administrering med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av plasmanivåerna för aliskiren AUC. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

Substrat för eller svaga hämmare av P-gp: Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %.

Hämmare av organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare): Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med Grapefruktjuice).

Grapefruktjuice: Intag av grapefruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidig behandling med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med grapefruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför, på grund av risken för terapivikt, ska grapefruktjuice inte tas tillsammans med Sprimeo HCT.

Furosemid: När aliskiren gavs tillsammans med furosemid minskade AUC- och C_{max} -värdena för furosemid med 28 % respektive 49 %. Övervakning av effekterna rekommenderas därför vid behandlingsstart och vid justering av dosen av furosemid, för att undvika eventuellt underutnyttjande i kliniska situationer med övermängd av vätska.

Warfarin: Aliskirens effekter på farmakokinetiken hos warfarin har inte utvärderats.

Interaktioner med mat: Måltider med ett högt fettinnehåll har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt.

Ytterligare information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Litium: Njurclearance av litium reduceras av tiazider och därför kan risken för litiumtoxicitet vara förhöjd vid behandling med hydroklortiazid. Samtidig administrering av litium och hydroklortiazid rekommenderas inte. Om denna kombination visar sig vara nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivån i serum vid samtidig användning.

Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes: På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som kan framkalla *torsade de pointes*, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.

Läkemedel som påverkar nivån av serumnatrium: Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas genom samtidig behandling med läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet bör iaktas vid långtidsbehandling med dessa läkemedel.

Pressoraminer (t ex noradrenalin, adrenalin): Hydroklortiazid kan minska svaret på pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniska betydelsen av denna effekt är oviss och inte tillräcklig för att förhindra deras användning.

Digoxin och andra digitalisglykosider: Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan uppträda som biverkningar och öka risken för digitalisincuderade hjärtarytmier.

Vitamin D och kalciumsalter: Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiella ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp hos patienter, predisponerade för hyperkalcemi (t ex vid hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade betingelser) kan leda till hyperkalcemi genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

Diabetesmedel (t ex insulin och peroral antidiabetika): Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4). Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktacidosis, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

Betareceptorblockerare och diazoxid: Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

Läkemedel för behandling av gikt: Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja urinsyranivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfipyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinerga medel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet: Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t ex atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt kan man förmoda att peristaltikfrämjande läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

Amantadin: Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Jonbytarresiner: Absorptionen av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, minskar i närvaro av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, att ge dosen av hydroklortiazid och resiner åtskilt, så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av resiner, kan eventuellt minimera interaktionen.

Cytotoxiska medel: Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t ex cyklofosamid, metotrexat) och potentiära deras myelosuppressiva effekt.

Icke-depolariserande muskelavslappande medel: Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentiärer effekten av muskelavslappande medel såsom kurarederivat.

Alkohol, barbiturater eller narkotika: Samtidig administrering av tiaziddiuretika med ämnen som också har en blodtryckssänkande effekt (t ex genom att minska sympatiska centrala nervsystemet eller direkt vasodilatation) kan potentiära ortostatisk hypotoni.

Metyldopa: Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats vid samtidig behandling med hydroklortiazid och metyldopa.

Jodkontrastmedel: Vid diuretika-inducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukter. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råttan eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAAS har orsakat allvarliga fostermissbildningar och neonatal död vid användning under andra och tredje trimestern av graviditet. Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och placenta hypoperfusion, utan en gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid bör inte användas för essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, utom i sällsynta fall där ingen annan behandlig kan användas.

Inga specifika kliniska studier har utförts med denna kombination och därför ska Sprimeo HCT inte användas under första trimestern av graviditet eller av kvinnor som planerar graviditet och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3). Byte till lämplig alternativ behandling ska ske före planerad graviditet. Om graviditet upptäcks under behandlingens gång bör Sprimeo HCT utsättas så snart som möjligt.

Amning

SprimeoDet är inte känt om aliskiren utsöndras i human bröstmjölk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Sprimeo HCT under amning rekommenderas inte. Om Sprimeo HCT används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Sprimeo HCT påverkar troligen inte förmågan att köra bil och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller dåsig het emellanåt kan uppträda när man tar läkemedel mot hypertoni.

4.8 Biverkningar

Aliskiren/hydroklortiazid i kombination

Säkerheten hos Sprimeo HCT har studerats i 9 kliniska prövningar på mer än 3 900 patienter, varav fler än 700 har behandlats i över 6 månader och 190 i över 1 år. Förekomsten av biverkningar visade inte något samband med kön, ålder, BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Behandling med Sprimeo HCT resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknade den som sågs vid placebo i doser upp till 300 mg/25 mg. Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen som observerats med Sprimeo HCT är diarré. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Sprimeo HCT (aliskiren och hydroklortiazid) och anges i respektive avsnitt för de enskilda komponenterna kan uppträda med Sprimeo HCT.

Biverkningarna nedan är indelade enligt följande konvention om frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré

Diarré: Diarré är en dosrelaterad biverkning av aliskiren. I kontrollerade kliniska prövningar var förekomsten av diarré under behandling med Sprimeo HCT 1,3 % jämfört med 1,4 % hos de patienter som fick aliskiren eller 1,9 % hos de som fick hydroklortiazid.

Serumkalium: I en stor placebokontrollerad klinisk prövning balanserade de motsatta effekterna av aliskiren (150 mg eller 300 mg) och hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) på serumkalium i stort sett varandra hos många patienter. Hos andra patienter kan den ena eller den andra effekten vara dominerande. Periodisk bestämning av serumkalium bör ske med lämpliga intervall hos riskpatienter, för att upptäcka eventuell elektrolytobalans (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Andra biverkningar som tidigare rapporterats med en av de individuella komponenterna kan inträffa med Spimeo HCT, även om de inte observerats i kliniska prövningar.

Aliskiren

Behandling med upp till 300 mg aliskiren resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknade placebo. Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen är diarré.

De kända biverkningarna av aliskiren presenteras i tabellen nedan enligt samma konvention som tidigare angivet för den fasta kombinationen.

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Yrsel
Blodkärl	
Mindre vanliga:	Hypotension
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Diarré
Immunsystemet	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Utslag, allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner
Sällsynta:	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Perifert ödem
Undersökningar	
Vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit
Sällsynta:	Förhöjt kreatinin

Angioödem och överkänslighetsreaktioner har förekommit vid behandling med aliskiren. I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren, i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännande. Ett antal av dessa patienter hade tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Överkänslighetsreaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning.

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i haemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensinsystemet, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Vid uppföljning efter godkännande har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4). Det har också förekommit rapporter om perifera ödem, förhöjt kreatinin och allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har i stor utsträckning förskrivits under många år, ofta i högre doser än de som ingår i Sprimeo HCT. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som enbart behandlats med tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid:

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta:	Trombocytopeni ibland med purpura
Mycket sällsynta:	Agranulocytos, benmärgshämning, hemolytisk anemi, leukopeni
Ingen känd frekvens:	Aplastisk anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynta:	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hypokalemi
Vanliga:	Hyperurikemi, hypomagnesemi, hyponatremi
Sällsynta:	Hyperkalcemi, hyperglykemi, försämring av metabolt diabetestillstånd
Mycket sällsynta:	Hypokloremisk alkalos
Psykiska störningar	
Sällsynta:	Depression, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta:	Yrsel, huvudvärk, parestesier
Ögon	
Sällsynta:	Synnedstättning
Ingen känd frekvens:	Akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	
Sällsynta:	Hjärtarytmier
Blodkärl	
Vanliga:	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	
Mycket sällsynta:	Andnöd (inklusive pneumonit och lungödem)
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Minskad aptit, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta:	Magbesvär, förstoppning, diarré
Mycket sällsynta:	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta:	Intrahepatisk kolestat, gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Urtikaria och andra former av hudutslag
Sällsynta:	Fotosensitivitetsreaktioner
Mycket sällsynta:	Kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys
Ingen känd frekvens:	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens:	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens:	Renal dysfunktion, njursvikt akut
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens:	Asteni, pyrexia
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Ökningar av kolesterol- och triglyceridnivåerna
Sällsynta:	Glykosuri

4.9 Överdoser

Det finns ingen information om behandling av överdosering med Sprimeo HCT. Det troligaste tecknet på överdosering torde vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

Överdoser med hydroklortiazid associeras med elektrolytförluster (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan leda till muskelspasmer och/eller accentuera hjärtarytmier orsakade av samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika. Om symptomatisk hypotoni skulle inträffa bör stödjande behandling insättas.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, aliskiren och hydroklortiazid i kombination, ATC-kod C09XA52

Sprimeo HCT är en kombination av två antihypertensiva komponenter, som används för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren tillhör klassen direkta reninhämmare och hydroklortiazid klassen tiaziddiuretika. En kombination av dessa substanser, med kompletterande verkningsmekanismer, ger en additiv antihypertensiv effekt och minskar blodtrycket i högre grad än behandling med endast en av komponenterna.

Aliskiren

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedel som hämmar RAAS (angiotensinomvandlande enzymhämmare (ACE-hämmare) och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med cirka 50-80 % vid behandling av hypertensiva patienter med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva medel. Den kliniska betydelsen av effekterna på PRA är för närvarande inte känd.

Hos hypertensiva patienter som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med ett genomsnittligt maximaldålig förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten förblev oförminskad under långtidsbehandling (12 månader) och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga, där aliskiren kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumflödeshämmaren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer var effektiva och tolererades väl.

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva äldre (≥ 65 år) och gamla patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvensen har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, gav inte tillägg av aliskiren till en standardbehandling någon fördel jämfört med placebo, med avseende på ventrikulär remodelering, bedömd främst av slutlig, systolisk vänsterkammarmått.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivande vid plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Emellertid, hos patienter som får aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotension och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR < 60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. Preliminära studieresultat indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,09 till förmån för placebo (95 % -igt konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidigt $p = 0,17$). Dessutom, observerades en ökad förekomst av allvarliga biverkningar med aliskiren jämfört med placebo vid renala komplikationer (4,7 % mot 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % mot 27,1 %), hypotension (18,4 % mot 14,6 %) och stroke (2,7 % mot 2,0 %). Den ökande förekomsten av icke-dödlig stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika verkar primärt i renala distala spiralformiga tubulus. Det har visats att det finns en receptor med hög affinitet i renala cortex, som är det primära bindningsstället för tiazids diuretiska verkan och hämning av NaCl-transport i distala spiralformiga tubulus. Tiazider verkar genom hämning av Na⁺Cl⁻-transport, genom konkurrens om Cl⁻-stället, och påverkar därigenom mekanismen för elektrolytreabsorption: direkt genom ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär samma utsträckning, och indirekt genom minskning av plasmavolymen på grund av denna diuretiska verkan, med åtföljande ökning av plasmareninaktiviteten, aldosteronsekretionen och kaliumförlusten i urinen samt minskning av serumkalium.

Aliskiren/hydroklortiazid

Över 3 900 hypertensiva patienter har fått Sprimeo HCT en gång dagligen i kliniska prövningar.

Hos hypertensiva patienter gav Sprimeo HCT en gång dagligen en dosberoende sänkning av både systoliskt och diastoliskt blodtryck, som kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar. Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom 1 vecka och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Den blodtryckssänkande effekten förblev oförminskad under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Den blodtryckssänkande effekten efter en engångsdos av kombinationen kvarstod i 24 timmar. Vid utsättande av aliskiren (med eller utan tillägg av hydroklortiazid) återgick blodtrycket successivt (3-4 veckor) till utgångsläget utan tecken på bakslagseffekt.

Sprimeo HCT har studerats i en placebokontrollerad prövning på 2 762 hypertensiva patienter med ett diastoliskt blodtryck om ≥ 95 mmHg och < 110 mmHg (genomsnittligt blodtryck vid utgångsläget 153,6/99,2 mmHg). I denna studie gav Sprimeo HCT i doser från 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg dosberoende blodtryckssänkningar (systoliskt/diastoliskt) från 17,6/11,9 mmHg respektive 21,2/14,3 mmHg, jämfört med 7,5/6,9 mmHg med placebo. De större blodtryckssänkningarna med dessa kombinationsdoser var också signifikant större än de respektive doserna av aliskiren eller hydroklortiazid ensamt. Kombinationen av aliskiren och hydroklortiazid neutraliserade den reaktiva PRA-ökningen orsakad av hydroklortiazid.

Vid administrering hos hypertensiva patienter med markant förhöjt blodtryck (systoliskt blodtryck ≥ 160 mmHg och/eller diastoliskt blodtryck ≥ 100 mmHg), visade Sprimeo HCT i doser från 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg, givna utan upptitrering från monoterapi, signifikant större kontroll av systoliskt/diastoliskt blodtryck ($< 140/90$ mmHg), jämfört med respektive monoterapi. I denna patientpopulation gav Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg en dosberoende sänkning av systoliskt/diastoliskt blodtryck från 20,6/12,4 mmHg till 24,8/14,5 mmHg, vilket var signifikant högre än respektive monoterapi. Säkerheten hos kombinationsbehandlingen var likartad respektive monoterapier, oavsett hypertonins svårighetsgrad eller närvaro/frånvaro av ytterligare kardiovaskulär risk. Hypotoni och relaterade biverkningar var mindre vanliga med kombinationsbehandlingen, dock utan ökad förekomst hos äldre patienter.

I en studie på 880 randomiserade patienter som inte svarade tillräckligt på aliskiren 300 mg, gav kombinationen aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg sänkningar av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 15,8/11,0 mmHg, vilket var signifikant större än monoterapi med aliskiren 300 mg. I en studie på 722 randomiserade patienter som inte svarade tillräckligt på hydroklortiazid 25 mg, gav kombinationen aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg sänkningar av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 16,78/10,7 mmHg, vilket var signifikant större än monoterapi med hydroklortiazid 25 mg.

I en annan klinisk prövning bedömdes också effekt och säkerhet hos Sprimeo HCT hos 489 överviktiga hypertensiva patienter, som inte svarade på hydroklortiazid 25 mg (systoliskt/diastoliskt blodtryck vid utgångsläget 149,4/96,8 mmHg). Hos denna patientpopulation, som är svår att behandla, gav Sprimeo HCT en blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) om 15,8/11,9 mmHg, jämfört med 15,4/11,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid, 13,6/10,3 mmHg för amlodipin/hydroklortiazid och 8,6/7,9 mmHg för hydroklortiazid i monoterapi, med likartad säkerhet för hydroklortiazid i monoterapi.

I en studie på 183 randomiserade patienter med svår hypertoni (genomsnittligt sittande diastoliskt blodtryck om ≥ 105 och < 120 mmHg), visades aliskirenbehandling med optimalt tillägg av hydroklortiazid 25 mg vara säkert och effektivt vad avser att sänka blodtrycket.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är cirka 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång dagligen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbinding är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och elimination

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrad substans i feces (oral radioaktiv dosåtervinning = 91 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittligt plasma clearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade lite mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 mg till 600 mg resulterade en dubblering av dosen i en cirka 2,3- och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max} . De mekanismer som orsakar avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter en oral dos av hydroklortiazid är absorptionen snabb (T_{max} cirka 2 timmar). Den genomsnittliga AUC-ökningen är linjär och proportionell mot dosen i det terapeutiska området.

Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har ringa klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

Distribution

Apparent distributionsvolym är 4-8 l/kg. Cirkulerande hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras också i erythrocyter i ungefär 3 gånger högre nivå än i plasma.

Metabolism och elimination

Hydroklortiazid elimineras främst i oförändrad form. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på cirka 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

Aliskiren/hydroklortiazid

Efter oral administrering av Sprimeo HCT tabletter uppnås maximala, genomsnittliga plasmakoncentrationer inom 1 timme för aliskiren och inom 2,5 timmar för hydroklortiazid.

Hastigheten och omfattningen av absorptionen av Sprimeo HCT motsvarar aliskirens och hydroklortiazids biotillgänglighet vid administrering i form av enskilda monoterapier. Liknande effekt av föda sågs för Sprimeo HCT som för de individuella monoterapierna.

Egenskaper hos patienterna

Sprimeo HCT har visat sig vara effektivt som antihypertensiv behandling en gång dagligen till vuxna patienter, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

Aliskirens farmakokinetik påverkas inte signifikant hos patienter med lätt till måttlig leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av Sprimeo HCT hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data om patienter med gravt nedsatt leverfunktion som behandlas med Sprimeo HCT. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2 och 4.4). Vid nedsatt njurfunktion ökar genomsnittliga, maximala plasmanivåer och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med anuri eller gravt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/minut}/1,73 \text{ m}^2$) och samtidig användning av Sprimeo HCT med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen justering av den initiala dosen av Sprimeo HCT krävs för äldre patienter. Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner.

Det finns inga farmakokinetiska data från behandling av barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende säkerhetsfarmakologi med aliskiren avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren. Ingen karcinogenicitet har upptäckts hos aliskiren i en 2-årsstudie på råtta och i en 6-månaders studie på transgen mus. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cecal adenokarcinom har noterats hos råtta vid en dos om 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Aliskiren visade ingen mutagen potential, embryonal-/foster toxicitet eller teratogenicitet. Fertilitet och prenatal/postnatal utveckling var opåverkade hos råtta.

Prekliniska utvärderingar som stöd för administrering av hydroklortiazid hos människa inkluderade *in vitro* analyser av gentoxicitet och reproduktiv toxicitet samt karcinogenicitetsstudier av gnagare. Det finns omfattande kliniska data avseende hydroklortiazid och dessa återspeglas i de relevanta avsnitten.

De fynd som observerats i 2-veckors och 13-veckors toxicitetsstudier överensstämmer med de som observerats tidigare vid monoterapi med aliskiren och hydroklortiazid. Inga nya eller oväntade fynd av relevans för användning hos människa sågs. Ökad cellulär vakuolisering av binjurarnas zona glomerulosa observerades under 13-veckorsstudien på råtta. Fyndet gjordes på djur som behandlats med hydroklortiazid, men inte på de djur som fått enbart aliskiren eller vehikel. Det finns inga bevis för att detta fynd var förstärkt med kombinationen av aliskiren/hydroklortiazid, eftersom det endast förekom med minimal svårighetsgrad hos alla djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Laktosmonohydrat
Vetestärkelse
Povidon
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Talk

Dragering:

Talk
Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar i PA/Aluminium/PVC– Aluminium

Endosförpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.

Multiförpackningar innehållande 90, 98 eller 280 tabletter.

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Endosförpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Endosförpackningar (perforerade endosblister) innehållande 56×1 tabletter.

Multiförpackningar innehållande 280 tabletter.

Multiförpackningar (perforerade endosblister) innehållande 98×1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller styrkor att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/001-020

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

23.06.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen: Varje tablett innehåller 50 mg laktosmonohydrat och 49 mg vetestärkelse.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Svagt gul, bikonvex, oval, filmdragerad tablett, präglad med "CLL" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Sprimeo HCT är avsett för patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket med enbart aliskiren eller hydroklortiazid.

Sprimeo HCT är avsett som ersättningsbehandling till patienter som uppnått adekvat kontroll med aliskiren och hydroklortiazid, givna tillsammans och i samma doser som kombinationen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos av Sprimeo HCT är en tablett dagligen. Sprimeo HCT ska tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice ska inte tas tillsammans med Sprimeo HCT.

Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom 1 vecka och maximal effekt ses vanligen inom 4 veckor.

Dosering hos patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll med aliskiren eller hydroklortiazid i monoterapi

Individuell dositering för var och en av de två komponenterna kan rekommenderas före byte till fast kombination. När det är kliniskt lämpligt, kan direkt byte från monoterapi till fast kombination övervägas.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kan ges till patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket med endast aliskiren 150 mg eller hydroklortiazid 25 mg eller med Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Om blodtrycket fortfarande inte är under kontroll efter 2-4 veckors behandling kan dosen titreras upp till en maximal dos om Sprimeo HCT 300 mg/25 mg dagligen. Dosen bör anpassas individuellt och justeras i enlighet med patientens svar på behandlingen.

Dosering vid ersättningsbehandling

För större bekvämlighet kan patienter som får aliskiren och hydroklortiazid med separata tabletter byta till Sprimeo HCT tabletter med fast kombination av samma doser av komponenterna.

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Sprimeo HCT kontraindicerat för användning hos patienter med anuri och hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/minut/1,73 m²). Samtidig användning av Sprimeo HCT med angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) eller angiotensin-konvertashämmare (ACE-hämmare) är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Äldre patienter (över 65 år)

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos äldre patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Barn

Sprimeo HCT rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1) eller mot andra sulfonamiderivat.
- Angioödem med aliskiren i anamnes.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6).
- Anuri.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/minut/1,73 m²).
- Refraktär hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symptomatisk hyperurikemi.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp) och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotension, synkope, stroke, hyperkalemi och förändringar i njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats bland känsliga individer, speciellt vid kombinationer med olika läkemedel som påverkar detta systemet (se avsnitt 5.1). Dubbel renin-angiotensin-aldosteronsystem-blockad genom att kombinera aliskiren med en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) är därför inte rekommenderat.

Användning av aliskiren i kombination med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3).

Hjärtsvikt

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med allvarlig, kronisk hjärtsvikt (New York Heart Association- (NYHA-) grad III-IV). Sprimeo HCT ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt beroende på begränsade data avseende klinisk effekt och säkerhet.

Angioödem

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om angioödem inträffar, ska behandling med Sprimeo HCT upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Om tungan, stämband eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Hos patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter, t ex de som får höga doser diuretika, kan symtomatisk hypotoni uppträda efter påbörjad behandling med Sprimeo HCT. Sprimeo HCT bör endast användas efter korrigerat för eventuell, redan befintlig natrium-och/eller vätskebrist.

Elektrolytbalans

Behandling med Sprimeo HCT bör endast påbörjas efter korrigerig för hypokalemi och eventuell samtidig hypomagnesemi. Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hypokalemi eller förvärra redan existerande hypokalemi. Tiaziddiuretika ska ges med försiktighet till patienter med tillstånd som innebär ökad kaliumförlust, till exempel saltförlorande nefropati och prerenalt (kardiogent) nedsatt njurfunktion. Om hypokalemi utvecklas under hydroklortiazidbehandling bör behandling med Sprimeo HCT avbrytas tills en stabil korrigerig av kaliumbalansen uppnått. Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika kan samtidig behandling med aliskiren minska diuretikainducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är större hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitten 4.5 och 4.8).

Omvänt, ökning av kaliumhalten i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökning kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Samtidig användning av aliskiren med ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.5 och 4.8).

Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hyponatremi och hypokloremisk alkalos eller förvärra redan existerande hyponatremi. Hyponatremi, åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv förvirring, apati) har observerats. Behandling med hydroklortiazid bör endast påbörjas efter korrigerig av tidigare hyponatremi. Vid allvarlig eller snabb utveckling av hyponatremi under behandling med Sprimeo HCT, bör behandlingen avbrytas tills normalisering av natremin.

Det finns inga belägg för att Sprimeo HCT skulle reducera eller förhindra diuretikainducerad hyponatremi. Eventuell kloridbrist är oftast lätt och kräver i allmänhet ingen behandling.

Alla patienter som får tiaziddiuretika bör regelbundet övervakas med avseende på rubbningar i elektrolytbalansen, särskilt kalium, natrium och magnesium.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan orsaka en intermitterig och lätt förhöjning av serumkalcium om det inte finns några kända störningar i kalciummetabolismen. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigerig av en på förhand existerande hyperkalcemi. Sprimeo HCT bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandlingen. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyreos. Tiazider bör sättas ut innan paratyroidfunktionen testas.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tiaziddiuretika kan framkalla azotemi hos patienter med kronisk njursjukdom. När Sprimeo HCT används hos patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk övervakning av serumelektrolytnivåer inklusive kalium-, kreatinin- och urinsyrenivåerna i serum. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller anuri (se avsnitt 4.3).

Ingen justering av dosen är nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 30 ml/minut/1,73 m²).

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Sprimeo HCT hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, bör man vara försiktig när aliskiren ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar, osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännande hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer, bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom leverkoma kan framkallas på grund av smärre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen. Ingen justering av den initiala dosen krävs hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data från användning av Sprimeo HCT hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Sprimeo HCT kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Klinisk erfarenhet saknas från behandling av patienter med nedsatt leverfunktion med Sprimeo HCT.

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med aliskiren 300 mg och ketokonazol 200 mg eller verapamil 240 mg resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och måttliga hämmare av P-gp t ex ketokonazol eller verapamil (se avsnitt 4.5).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som vid andra kärlvidgande medel ska särskild försiktighet iaktas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Njurartärstenos och renovaskulär hypertoni

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Sprimeo HCT på patienter med unilaterala eller bilaterala njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Metabola och endokrina effekter

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas. Samtidig användning av Sprimeo HCT och ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.3).

På grund av innehållet av hydroklortiazid är Sprimeo HCT kontraindicerat vid symtomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan höja serumnivån av urinsyra på grund av reducerad clearance av urinsyra och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi samt orsaka urinsyregeki hos känsliga patienter.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigerande av en på förhand existerande hyperkalcemi. Sprimeo HCT bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandling. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för dold hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen med Sprimeo HCT. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet, bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Allmänt

Om svår och ihållande diarré uppstår ska behandlingen med Sprimeo HCT avbrytas.

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan kraftigt sjunkande blodtryck hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan inträffa hos patienter, men är mer troliga hos patienter med allergi och astma.

Hjälpämnen

Sprimeo HCT innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Sprimeo HCT innehåller vetestärkelse. Det kan användas av personer med glutenintolerans (celiaki). Patienter som är allergiska mot vete (annan sjukdom än glutenintolerans) ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner med Sprimeo HCT

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum: Hydroklortiazids kaliumuttömmande effekt dämpas av aliskirens kaliumsparande effekt. Denna effekt hos hydroklortiazid på serumkalium kan emellertid förstärkas av andra läkemedel som förknippas med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G och salicylsyraderivat). Omvänt kan, samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t.ex. kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar: Periodisk monitorering av serumkalium rekommenderas när Sprimeo HCT ges tillsammans med läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (COX-2-hämmare), acetylsalicylsyra och icke-selektiva NSAID-medel: Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. NSAID kan även minska den diuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling av aliskiren och hydroklortiazid med NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av Sprimeo HCT med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Andra antihypertensiva läkemedel: Den antihypertensiva effekten hos Sprimeo HCT kan öka vid samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel.

Ytterligare information om interaktioner med aliskiren

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, tenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin och hydroklortiazid. Inga kliniskt relevanta interaktioner har identifierats. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller för dessa samtidigt administrerade läkemedel.

Interaktioner med P-glykoprotein: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka koncentrationsförhållandena vävnad-till-plasma. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

Kraftiga hämmare av P-gp: I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Måttliga hämmare av P-gp: Samtidig administrering med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av plasmanivåerna för aliskiren AUC. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

Substrat för eller svaga hämmare av P-gp: Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %.

Hämmare av organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare): Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med Grapefruktjuice).

Grapefruktjuice: Intag av grapefruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidig behandling med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med grapefruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför, på grund av risken för terapivikt, ska grapefruktjuice inte tas tillsammans med Sprimeo HCT.

Furosemid: När aliskiren gavs tillsammans med furosemid minskade AUC- och C_{max} -värdena för furosemid med 28 % respektive 49 %. Övervakning av effekterna rekommenderas därför vid behandlingsstart och vid justering av dosen av furosemid, för att undvika eventuellt underutnyttjande i kliniska situationer med övermängd av vätska.

Warfarin: Aliskirens effekter på farmakokinetiken hos warfarin har inte utvärderats.

Interaktioner med mat: Måltider med ett högt fettinnehåll har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt.

Ytterligare information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Litium: Njurclearance av litium reduceras av tiazider och därför kan risken för litiumtoxicitet vara förhöjd vid behandling med hydroklortiazid. Samtidig administrering av litium och hydroklortiazid rekommenderas inte. Om denna kombination visar sig vara nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivån i serum vid samtidig användning.

Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes: På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som kan framkalla *torsade de pointes*, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.

Läkemedel som påverkar nivån av serumnatrium: Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas genom samtidig behandling med läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet bör iaktas vid långtidsbehandling med dessa läkemedel.

Pressoraminer (t ex noradrenalin, adrenalin): Hydroklortiazid kan minska svaret på pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniska betydelsen av denna effekt är osäker och inte tillräcklig för att förhindra deras användning.

Digoxin och andra digitalisglykosider: Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan uppträda som biverkningar och öka risken för digitalisinducerade hjärtarytmier.

Vitamin D och kalciumsalter: Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiellt öka ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp hos patienter, predisponerade för hyperkalcemi (t ex vid hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade betingelser) kan leda till hyperkalcemi genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

Diabetesmedel (t ex insulin och perorala antidiabetika): Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4). Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

Betareceptorblockerare och diazoxid: Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

Läkemedel för behandling av gikt: Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja urinsyranivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinerga medel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet: Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t ex atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt kan man förmoda att peristaltikfrämjande läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

Amantadin: Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Jonbytarresiner: Absorptionen av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, minskar i närvaro av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, att ge dosen av hydroklortiazid och resiner åtskilt, så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av resiner, kan eventuellt minimera interaktionen.

Cytotoxiska medel: Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t ex cyklofosamid, metotrexat) och potentiera deras myelosuppressiva effekt.

Icke-depolariserande muskelavslappande medel: Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av muskelavslappande medel såsom kurarederivat.

Alkohol, barbiturater eller narkotika: Samtidig administrering av tiaziddiuretika med ämnen som också har en blodtryckssänkande effekt (t ex genom att minska sympatiska centrala nervsystemet eller direkt vasodilatation) kan potentiera ortostatisk hypotoni.

Metyldopa: Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats vid samtidig behandling med hydroklortiazid och metyldopa.

Jodkontrastmedel: Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukter. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råttor eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAAS har orsakat allvarliga fostermissbildningar och neonatal död vid användning under andra och tredje trimestern av graviditet. Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och placenta hypoperfusion, utan en gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid bör inte användas för essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, utom i sällsynta fall där ingen annan behandlig kan användas.

Inga specifika kliniska studier har utförts med denna kombination och därför ska Sprimeo HCT inte användas under första trimestern av graviditet eller av kvinnor som planerar graviditet och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3). Byte till lämplig alternativ behandling ska ske före planerad graviditet. Om graviditet upptäcks under behandlingens gång bör Sprimeo HCT utsättas så snart som möjligt.

Amning

Det är inte känt om aliskiren utsöndras i human bröstmjolk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Sprimeo HCT under amning rekommenderas inte. Om Sprimeo HCT används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Sprimeo HCT påverkar troligen inte förmågan att köra bil och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller dåsigheit emellanåt kan uppträda när man tar läkemedel mot hypertoni.

4.8 Biverkningar

Aliskiren/hydroklortiazid i kombination

Säkerheten hos Sprimeo HCT har studerats i 9 kliniska prövningar på mer än 3 900 patienter, varav fler än 700 har behandlats i över 6 månader och 190 i över 1 år. Förekomsten av biverkningar visade inte något samband med kön, ålder, BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Behandling med Sprimeo HCT resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknade den som sågs vid placebo i doser upp till 300 mg/25 mg. Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen som observerats med Sprimeo HCT är diarré. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Sprimeo HCT (aliskiren och hydroklortiazid) och anges i respektive avsnitt för de enskilda komponenterna kan uppträda med Sprimeo HCT.

Biverkningarna nedan är indelade enligt följande konvention om frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Magtarmkanalen	
Vanliga:	Diarré

Diarré: Diarré är en dosrelaterad biverkning av aliskiren. I kontrollerade kliniska prövningar var förekomsten av diarré under behandling med Sprimeo HCT 1,3 % jämfört med 1,4 % hos de patienter som fick aliskiren eller 1,9 % hos de som fick hydroklortiazid.

Serumkalium: I en stor placebokontrollerad klinisk prövning balanserade de motsatta effekterna av aliskiren (150 mg eller 300 mg) och hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) på serumkalium i stort sett varandra hos många patienter. Hos andra patienter kan den ena eller den andra effekten vara dominerande. Periodisk bestämning av serumkalium bör ske med lämpliga intervall hos riskpatienter, för att upptäcka eventuell elektrolytobalans (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Andra biverkningar som tidigare rapporterats med en av de individuella komponenterna kan inträffa med Primeo HCT, även om de inte observerats i kliniska prövningar.

Aliskiren

Behandling med upp till 300 mg aliskiren resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknade placebo. Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen är diarré.

De kända biverkningarna av aliskiren presenteras i tabellen nedan enligt samma konvention som tidigare angivet för den fasta kombinationen.

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Yrsel
Blodkär	
Mindre vanliga:	Hypotension
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Diarré
Immunsystemet	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Utslag, allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner
Sällsynta:	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Perifert ödem
Undersökningar	
Vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit
Sällsynta:	Förhöjt kreatinin

Angioödem och överkänslighetsreaktioner har förekommit vid behandling med aliskiren. I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren, i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännande. Ett antal av dessa patienter hade tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Överkänslighetsreaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning.

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i haemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensinsystemet, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Vid uppföljning efter godkännande har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4). Det har också förekommit rapporter om perifera ödem, förhöjt kreatinin och allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har i stor utsträckning förskrivits under många år, ofta i högre doser än de som ingår i Sprimeo HCT. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som enbart behandlats med tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid:

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta:	Trombocytopeni ibland med purpura
Mycket sällsynta:	Agranulocytos, benmärgshämning, hemolytisk anemi, leukopeni
Ingen känd frekvens:	Aplastisk anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynta:	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hypokalemi
Vanliga:	Hyperurikemi, hypomagnesemi, hyponatremi
Sällsynta:	Hyperkalcemi, hyperglykemi, försämring av metabolt diabetestillstånd
Mycket sällsynta:	Hypokloremisk alkalos
Psykiska störningar	
Sällsynta:	Depression, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta:	Yrsel, huvudvärk, parestesier
Ögon	
Sällsynta:	Synnedstättning
Ingen känd frekvens:	Akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	
Sällsynta:	Hjärtarytmier
Blodkärl	
Vanliga:	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	
Mycket sällsynta:	Andnöd (inklusive pneumonit och lungödem)
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Minskad aptit, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta:	Magbesvär, förstoppning, diarré
Mycket sällsynta:	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta:	Intrahepatisk kolestat, gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Urtikaria och andra former av hudutslag
Sällsynta:	Fotosensitivitetsreaktioner
Mycket sällsynta:	Kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys
Ingen känd frekvens:	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens:	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens:	Renal dysfunktion, njursvikt akut
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens:	Asteni, pyrexia
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Ökningar av kolesterol- och triglyceridnivåerna
Sällsynta:	Glykosuri

4.9 Överdoser

Det finns ingen information om behandling av överdosering med Sprimeo HCT. Det troligaste tecknet på överdosering torde vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

Överdoser med hydroklortiazid associeras med elektrolytförluster (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan leda till muskelspasmer och/eller accentuera hjärtarytmier orsakade av samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika. Om symptomatisk hypotoni skulle inträffa bör stödjande behandling insättas.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, aliskiren och hydroklortiazid i kombination, ATC-kod C09XA52

Sprimeo HCT är en kombination av två antihypertensiva komponenter, som används för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren tillhör klassen direkta reninhämmare och hydroklortiazid klassen tiaziddiuretika. En kombination av dessa substanser, med kompletterande verkningsmekanismer, ger en additiv antihypertensiv effekt och minskar blodtrycket i högre grad än behandling med endast en av komponenterna.

Aliskiren

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedel som hämmar RAAS (angiotensinomvandlande enzymhämmare (ACE-hämmare) och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med cirka 50-80 % vid behandling av hypertensiva patienter med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva medel. Den kliniska betydelsen av effekterna på PRA är för närvarande inte känd.

Hos hypertensiva patienter som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med ett genomsnittligt maximaldåligförhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten förblev oförminskad under långtidsbehandling (12 månader) och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga, där aliskiren kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumflödeshämmaren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer var effektiva och tolererades väl.

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva äldre (≥ 65 år) och gamla patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvensen har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, gav inte tillägg av aliskiren till en standardbehandling någon fördel jämfört med placebo, med avseende på ventrikulär remodelering, bedömd främst av slutlig, systolisk vänsterkammarmvolymer.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivande vid plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Emellertid, hos patienter som får aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotension och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR < 60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. Preliminära studieresultat indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,09 till förmån för placebo (95 % -igt konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidigt p= 0,17). Dessutom, observerades en ökad förekomst av allvarliga biverkningar med aliskiren jämfört med placebo vid renala komplikationer (4,7 % mot 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % mot 27,1 %), hypotension (18,4 % mot 14,6 %) och stroke (2,7 % mot 2,0 %). Den ökande förekomsten av icke-dödlig stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika verkar primärt i renala distala spiralformiga tubulus. Det har visats att det finns en receptor med hög affinitet i renala cortex, som är det primära bindningsstället för tiazids diuretiska verkan och hämning av NaCl-transport i distala spiralformiga tubulus. Tiazider verkar genom hämning av Na⁺Cl⁻-transport, genom konkurrens om Cl⁻-stället, och påverkar därigenom mekanismen för elektrolytreabsorption: direkt genom ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär samma utsträckning, och indirekt genom minskning av plasmavolymer på grund av denna diuretiska verkan,

med åtföljande ökning av plasmareninaktiviteten, aldosteronsekretionen och kaliumförlusten i urinen samt minskning av serumkalium.

Aliskiren/hydroklortiazid

Över 3 900 hypertensiva patienter har fått Sprimeo HCT en gång dagligen i kliniska prövningar.

Hos hypertensiva patienter gav Sprimeo HCT en gång dagligen en dosberoende sänkning av både systoliskt och diastoliskt blodtryck, som kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar. Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom 1 vecka och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Den blodtryckssänkande effekten förblev oförminskad under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Den blodtryckssänkande effekten efter en engångsdos av kombinationen kvarstod i 24 timmar. Vid utsättande av aliskiren (med eller utan tillägg av hydroklortiazid) återgick blodtrycket successivt (3-4 veckor) till utgångsläget utan tecken på bakslagseffekt.

Sprimeo HCT har studerats i en placebokontrollerad prövning på 2 762 hypertensiva patienter med ett diastoliskt blodtryck om ≥ 95 mmHg och < 110 mmHg (genomsnittligt blodtryck vid utgångsläget 153,6/99,2 mmHg). I denna studie gav Sprimeo HCT i doser från 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg dosberoende blodtryckssänkningar (systoliskt/diastoliskt) från 17,6/11,9 mmHg respektive 21,2/14,3 mmHg, jämfört med 7,5/6,9 mmHg med placebo. De större blodtryckssänkningarna med dessa kombinationsdoser var också signifikant större än de respektive doserna av aliskiren eller hydroklortiazid ensamt. Kombinationen av aliskiren och hydroklortiazid neutraliserade den reaktiva PRA-ökningen orsakad av hydroklortiazid.

Vid administrering hos hypertensiva patienter med markant förhöjt blodtryck (systoliskt blodtryck ≥ 160 mmHg och/eller diastoliskt blodtryck ≥ 100 mmHg), visade Sprimeo HCT i doser från 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg, givna utan upptitring från monoterapi, signifikant större kontroll av systoliskt/diastoliskt blodtryck ($< 140/90$ mmHg), jämfört med respektive monoterapi. I denna patientpopulation gav Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg en dosberoende sänkning av systoliskt/diastoliskt blodtryck från 20,6/12,4 mmHg till 24,8/14,5 mmHg, vilket var signifikant högre än respektive monoterapi. Säkerheten hos kombinationsbehandlingen var likartad respektive monoterapier, oavsett hypertoniens svårighetsgrad eller närvaro/frånvaro av ytterligare kardiovaskulär risk. Hypotoni och relaterade biverkningar var mindre vanliga med kombinationsbehandlingen, dock utan ökad förekomst hos äldre patienter.

I en studie på 880 randomiserade patienter som inte svarade tillräckligt på aliskiren 300 mg, gav kombinationen aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg sänkningar av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 15,8/11,0 mmHg, vilket var signifikant större än monoterapi med aliskiren 300 mg. I en studie på 722 randomiserade patienter som inte svarade tillräckligt på hydroklortiazid 25 mg, gav kombinationen aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg sänkningar av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 16,78/10,7 mmHg, vilket var signifikant större än monoterapi med hydroklortiazid 25 mg.

I en annan klinisk prövning bedömdes också effekt och säkerhet hos Sprimeo HCT hos 489 överviktiga hypertensiva patienter, som inte svarade på hydroklortiazid 25 mg (systoliskt/diastoliskt blodtryck vid utgångsläget 149,4/96,8 mmHg). Hos denna patientpopulation, som är svår att behandla, gav Sprimeo HCT en blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) om 15,8/11,9 mmHg, jämfört med 15,4/11,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid, 13,6/10,3 mmHg för amlodipin/hydroklortiazid och 8,6/7,9 mmHg för hydroklortiazid i monoterapi, med likartad säkerhet för hydroklortiazid i monoterapi.

I en studie på 183 randomiserade patienter med svår hypertoni (genomsnittligt sittande diastoliskt blodtryck om ≥ 105 och < 120 mmHg), visades aliskirenbehandling med optimalt tillägg av hydroklortiazid 25 mg vara säkert och effektivt vad avser att sänka blodtrycket.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är cirka 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar C_{\max} med 85 % och AUC med 70 %. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång dagligen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbinding är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och elimination

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrad substans i feces (oral radioaktiv dosåtervinning = 91 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittligt plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade lite mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 mg till 600 mg resulterade en dubbling av dosen i en cirka 2,3- och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{\max} . De mekanismer som orsakar avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter en oral dos av hydroklortiazid är absorptionen snabb (T_{\max} cirka 2 timmar). Den genomsnittliga AUC-ökningen är linjär och proportionell mot dosen i det terapeutiska området.

Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har ringa klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

Distribution

Apparent distributionsvolym är 4-8 l/kg. Cirkulerande hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras också i erythrocyter i ungefär 3 gånger högre nivå än i plasma.

Metabolism och elimination

Hydroklortiazid elimineras främst i oförändrad form. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på cirka 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

Aliskiren/hydroklortiazid

Efter oral administrering av Sprimeo HCT tabletter uppnås maximala, genomsnittliga plasmakoncentrationer inom 1 timme för aliskiren och inom 2,5 timmar för hydroklortiazid.

Hastigheten och omfattningen av absorptionen av Sprimeo HCT motsvarar aliskirens och hydroklortiazids biotillgänglighet vid administrering i form av enskilda monoterapier. Liknande effekt av föda sågs för Sprimeo HCT som för de individuella monoterapierna.

Egenskaper hos patienterna

Sprimeo HCT har visat sig vara effektivt som antihypertensiv behandling en gång dagligen till vuxna patienter, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

Aliskirens farmakokinetik påverkas inte signifikant hos patienter med lätt till måttlig leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av Sprimeo HCT hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data om patienter med gravt nedsatt leverfunktion som behandlas med Sprimeo HCT. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2 och 4.4). Vid nedsatt njurfunktion ökar genomsnittliga, maximala plasmanivåer och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med anuri eller gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$) och samtidig användning av Sprimeo HCT med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{\max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen justering av den initiala dosen av Sprimeo HCT krävs för äldre patienter. Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner.

Det finns inga farmakokinetiska data från behandling av barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende säkerhetsfarmakologi med aliskiren avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren. Ingen karcinogenicitet har upptäckts hos aliskiren i en 2-årsstudie på råtta och i en 6-månaders studie på transgen mus. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cecal adenokarcinom har noterats hos råtta vid en dos om 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Aliskiren visade ingen mutagen potential, embryonal-/foster toxicitet eller teratogenicitet. Fertilitet och prenatal/postnatal utveckling var opåverkade hos råtta.

Prekliniska utvärderingar som stöd för administrering av hydroklortiazid hos människa inkluderade *in vitro* analyser av gentoxicitet och reproduktiv toxicitet samt karcinogenicitetsstudier av gnagare. Det finns omfattande kliniska data avseende hydroklortiazid och dessa återspeglas i de relevanta avsnitten.

De fynd som observerats i 2-veckors och 13-veckors toxicitetsstudier överensstämmer med de som observerats tidigare vid monoterapi med aliskiren och hydroklortiazid. Inga nya eller oväntade fynd av relevans för användning hos människa sågs. Ökad cellulär vakuolisering av binjurarnas zona glomerulosa observerades under 13-veckorsstudien på råtta. Fyndet gjordes på djur som behandlats med hydroklortiazid, men inte på de djur som fått enbart aliskiren eller vehikel. Det finns inga bevis för att detta fynd var förstärkt med kombinationen av aliskiren/hydroklortiazid, eftersom det endast förekom med minimal svårighetsgrad hos alla djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Laktosmonohydrat
Vetestärkelse
Povidon
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Talk

Dragering:

Talk
Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar i PA/Aluminium/PVC– Aluminium

Endosförpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.

Multiförpackningar innehållande 90, 98 eller 280 tabletter.

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Endosförpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Endosförpackningar (perforerade endosblister) innehållande 56×1 tabletter.

Multiförpackningar innehållande 280 tabletter.

Multiförpackningar (perforerade endosblister) innehållande 98×1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller styrkor att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/021-040

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

23.06.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

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

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen: Varje tablett innehåller 25 mg laktosmonohydrat och 24,5 mg vetestärkelse.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Svagt violett, bikonvex, oval, filmdragerad tablett, präglad med ”CVI” på ena sidan och ”NVR” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Spimeo HCT är avsett för patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket med enbart aliskiren eller hydroklortiazid.

Spimeo HCT är avsett som ersättningsbehandling till patienter som uppnått adekvat kontroll med aliskiren och hydroklortiazid, givna tillsammans och i samma doser som kombinationen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos av Spimeo HCT är en tablett dagligen. Spimeo HCT ska tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice ska inte tas tillsammans med Spimeo HCT.

Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom 1 vecka och maximal effekt ses vanligen inom 4 veckor.

Dosering hos patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll med aliskiren eller hydroklortiazid i monoterapi

Individuell dositering för var och en av de två komponenterna kan rekommenderas före byte till fast kombination. När det är kliniskt lämpligt, kan direkt byte från monoterapi till fast kombination övervägas.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kan ges till patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket med endast aliskiren 300 mg eller hydroklortiazid 12,5 mg eller med Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Om blodtrycket fortfarande inte är under kontroll efter 2-4 veckors behandling kan dosen titreras upp till en maximal dos om Sprimeo HCT 300 mg/25 mg dagligen. Dosen bör anpassas individuellt och justeras i enlighet med patientens svar på behandlingen.

Dosering vid ersättningsbehandling

För större bekvämlighet kan patienter som får aliskiren och hydroklortiazid med separata tabletter byta till Sprimeo HCT tabletter med fast kombination av samma doser av komponenterna.

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Sprimeo HCT kontraindicerat för användning hos patienter med anuri och hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/minut/1,73 m²). Samtidig användning av Sprimeo HCT med angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) eller angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Äldre patienter (över 65 år)

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos äldre patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Barn

Sprimeo HCT rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1) eller mot andra sulfonamidderivat.
- Angioödem med aliskiren i anamnes.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6).
- Anuri.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/minut/1,73 m²).
- Refraktär hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symtomatisk hyperurikemi.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp) och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotension, synkope, stroke, hyperkalemi och förändringar i njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats bland känsliga individer, speciellt vid kombinationer med olika läkemedel som påverkar detta systemet (se avsnitt 5.1). Dubbel renin-angiotensin-aldosteronsystem-blockad genom att kombinera aliskiren med en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) är därför inte rekommenderat.

Användning av aliskiren i kombination med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Hjärtsvikt

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med allvarlig, kronisk hjärtsvikt (New York Heart Association- (NYHA-) grad III-IV). Spimeo HCT ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt beroende på begränsade data avseende klinisk effekt och säkerhet.

Angioödem

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om angioödem inträffar, ska behandling med Spimeo HCT upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Om tungan, stämband eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Hos patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter, t ex de som får höga doser diuretika, kan symtomatisk hypotoni uppträda efter påbörjad behandling med Spimeo HCT. Spimeo HCT bör endast användas efter korrigerat för eventuell, redan befintlig natrium-och/eller vätskebrist.

Elektrolytbalans

Behandling med Primeo HCT bör endast påbörjas efter korrigerig för hypokalemi och eventuell samtidig hypomagnesemi. Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hypokalemi eller förvärra redan existerande hypokalemi. Tiaziddiuretika ska ges med försiktighet till patienter med tillstånd som innebär ökad kaliumförlust, till exempel saltförlorande nefropati och prerenalt (kardiogent) nedsatt njurfunktion. Om hypokalemi utvecklas under hydroklortiazidbehandling bör behandling med Primeo HCT avbrytas tills en stabil korrigerig av kaliumbalansen uppnått. Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika kan samtidig behandling med aliskiren minska diuretikainducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är större hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitten 4.5 och 4.8).

Omvänt, ökning av kaliumhalten i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökning kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Samtidig användning av aliskiren med ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.5 och 4.8).

Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hyponatremi och hypokloremisk alkalos eller förvärra redan existerande hyponatremi. Hyponatremi, åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv förvirring, apati) har observerats. Behandling med hydroklortiazid bör endast påbörjas efter korrigerig av tidigare hyponatremi. Vid allvarlig eller snabb utveckling av hyponatremi under behandling med Primeo HCT, bör behandlingen avbrytas tills normalisering av natremin.

Det finns inga belägg för att Primeo HCT skulle reducera eller förhindra diuretikainducerad hyponatremi. Eventuell kloridbrist är oftast lätt och kräver i allmänhet ingen behandling.

Alla patienter som får tiaziddiuretika bör regelbundet övervakas med avseende på rubbningar i elektrolytbalansen, särskilt kalium, natrium och magnesium.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan orsaka en intermitterig och lätt förhöjning av serumkalcium om det inte finns några kända störningar i kalciummetabolismen. Primeo HCT är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigerig av en på förhand existerande hyperkalcemi. Primeo HCT bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandlingen. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyreos. Tiazider bör sättas ut innan paratyroidfunktionen testas.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tiaziddiuretika kan framkalla azotemi hos patienter med kronisk njursjukdom. När Sprimeo HCT används hos patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk övervakning av serumelektrolytnivåer inklusive kalium-, kreatinin- och urinsyrenivåerna i serum. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller anuri (se avsnitt 4.3).

Ingen justering av dosen är nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 30 ml/minut/1,73 m²).

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Sprimeo HCT hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, bör man vara försiktig när aliskiren ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar, osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännande hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer, bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom leverkoma kan framkallas på grund av smärre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen. Ingen justering av den initiala dosen krävs hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data från användning av Sprimeo HCT hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Sprimeo HCT kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Klinisk erfarenhet saknas från behandling av patienter med nedsatt leverfunktion med Sprimeo HCT.

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med aliskiren 300 mg och ketokonazol 200 mg eller verapamil 240 mg resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och måttliga hämmare av P-gp t ex ketokonazol eller verapamil (se avsnitt 4.5).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som vid andra kärlvidgande medel ska särskild försiktighet iaktas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Njurartärstenos och renovaskulär hypertoni

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Sprimeo HCT på patienter med unilaterala eller bilaterala njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Metabola och endokrina effekter

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas. Samtidig användning av Sprimeo HCT och ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.3).

På grund av innehållet av hydroklortiazid är Sprimeo HCT kontraindicerat vid symtomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan höja serumnivån av urinsyra på grund av reducerad clearance av urinsyra och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi samt orsaka urinsyregeki hos känsliga patienter.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigerande av en på förhand existerande hyperkalcemi. Sprimeo HCT bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandling. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för dold hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen med Sprimeo HCT. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet, bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Allmänt

Om svår och ihållande diarré uppstår ska behandlingen med Sprimeo HCT avbrytas.

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan kraftigt sjunkande blodtryck hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan inträffa hos patienter, men är mer troliga hos patienter med allergi och astma.

Hjälpämnen

Sprimeo HCT innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Sprimeo HCT innehåller vetestärkelse. Det kan användas av personer med glutenintolerans (celiaki). Patienter som är allergiska mot vete (annan sjukdom än glutenintolerans) ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner med Sprimeo HCT

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum: Hydroklortiazids kaliumuttömmande effekt dämpas av aliskirens kaliumsparande effekt. Denna effekt hos hydroklortiazid på serumkalium kan emellertid förstärkas av andra läkemedel som förknippas med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G och salicylsyraderivat). Omvänt kan, samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t.ex. kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar: Periodisk monitorering av serumkalium rekommenderas när Sprimeo HCT ges tillsammans med läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (COX-2-hämmare), acetylsalicylsyra och icke-selektiva NSAID-medel: Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. NSAID kan även minska den diuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling av aliskiren och hydroklortiazid med NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av Sprimeo HCT med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Andra antihypertensiva läkemedel: Den antihypertensiva effekten hos Sprimeo HCT kan öka vid samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel.

Ytterligare information om interaktioner med aliskiren

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin och hydroklortiazid. Inga kliniskt relevanta interaktioner har identifierats. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller för dessa samtidigt administrerade läkemedel.

Interaktioner med P-glykoprotein: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka koncentrationsförhållandena vävnad-till-plasma. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

Kraftiga hämmare av P-gp: I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Måttliga hämmare av P-gp: Samtidig administrering med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av plasmanivåerna för aliskiren AUC. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

Substrat för eller svaga hämmare av P-gp: Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %.

Hämmare av organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare): Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med Grapefruktjuice).

Grapefruktjuice: Intag av grapefruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidig behandling med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med grapefruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför, på grund av risken för terapivikt, ska grapefruktjuice inte tas tillsammans med Sprimeo HCT.

Furosemid: När aliskiren gavs tillsammans med furosemid minskade AUC- och C_{max} -värdena för furosemid med 28 % respektive 49 %. Övervakning av effekterna rekommenderas därför vid behandlingsstart och vid justering av dosen av furosemid, för att undvika eventuellt underutnyttjande i kliniska situationer med övermängd av vätska.

Warfarin: Aliskirens effekter på farmakokinetiken hos warfarin har inte utvärderats.

Interaktioner med mat: Måltider med ett högt fettinnehåll har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt.

Ytterligare information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Litium: Njurclearance av litium reduceras av tiazider och därför kan risken för litiumtoxicitet vara förhöjd vid behandling med hydroklortiazid. Samtidig administrering av litium och hydroklortiazid rekommenderas inte. Om denna kombination visar sig vara nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivån i serum vid samtidig användning.

Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes: På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som kan framkalla *torsade de pointes*, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.

Läkemedel som påverkar nivån av serumnatrium: Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas genom samtidig behandling med läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet bör iaktas vid långtidsbehandling med dessa läkemedel.

Pressoraminer (t ex noradrenalin, adrenalin): Hydroklortiazid kan minska svaret på pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniska betydelsen av denna effekt är osäker och inte tillräcklig för att förhindra deras användning.

Digoxin och andra digitalisglykosider: Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan uppträda som biverkningar och öka risken för digitalisinducerade hjärtarytmier.

Vitamin D och kalciumsalter: Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiellt öka ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp hos patienter, predisponerade för hyperkalcemi (t ex vid hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade betingelser) kan leda till hyperkalcemi genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

Diabetesmedel (t ex insulin och perorala antidiabetika): Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4). Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

Betareceptorblockerare och diazoxid: Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

Läkemedel för behandling av gikt: Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja urinsyranivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinerga medel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet: Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t ex atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt kan man förmoda att peristaltikfrämjande läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

Amantadin: Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Jonbytarresiner: Absorptionen av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, minskar i närvaro av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, att ge dosen av hydroklortiazid och resiner åtskilt, så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av resiner, kan eventuellt minimera interaktionen.

Cytotoxiska medel: Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t ex cyklofosamid, metotrexat) och potentiera deras myelosuppressiva effekt.

Icke-depolariserande muskelavslappande medel: Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av muskelavslappande medel såsom kurarederivat.

Alkohol, barbiturater eller narkotika: Samtidig administrering av tiaziddiuretika med ämnen som också har en blodtryckssänkande effekt (t ex genom att minska sympatiska centrala nervsystemet eller direkt vasodilatation) kan potentiera ortostatisk hypotoni.

Metyldopa: Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats vid samtidig behandling med hydroklortiazid och metyldopa.

Jodkontrastmedel: Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukter. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råttor eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAAS har orsakat allvarliga fostermissbildningar och neonatal död vid användning under andra och tredje trimestern av graviditet. Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och placenta hypoperfusion, utan en gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid bör inte användas för essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, utom i sällsynta fall där ingen annan behandlig kan användas.

Inga specifika kliniska studier har utförts med denna kombination och därför ska Sprimeo HCT inte användas under första trimestern av graviditet eller av kvinnor som planerar graviditet och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3). Byte till lämplig alternativ behandling ska ske före planerad graviditet. Om graviditet upptäcks under behandlingens gång bör Sprimeo HCT utsättas så snart som möjligt.

Amning

SprimeoDet är inte känt om aliskiren utsöndras i human bröstmjölk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Sprimeo HCT under amning rekommenderas inte. Om Sprimeo HCT används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Sprimeo HCT påverkar troligen inte förmågan att köra bil och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller dåsig het emellanåt kan uppträda när man tar läkemedel mot hypertoni.

4.8 Biverkningar

Aliskiren/hydroklortiazid i kombination

Säkerheten hos Sprimeo HCT har studerats i 9 kliniska prövningar på mer än 3 900 patienter, varav fler än 700 har behandlats i över 6 månader och 190 i över 1 år. Förekomsten av biverkningar visade inte något samband med kön, ålder, BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Behandling med Sprimeo HCT resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknade den som sågs vid placebo i doser upp till 300 mg/25 mg. Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen som observerats med Sprimeo HCT är diarré. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Sprimeo HCT (aliskiren och hydroklortiazid) och anges i respektive avsnitt för de enskilda komponenterna kan uppträda med Sprimeo HCT.

Biverkningarna nedan är indelade enligt följande konvention om frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Magtarmkanalen	
Vanliga:	Diarré

Diarré: Diarré är en dosrelaterad biverkning av aliskiren. I kontrollerade kliniska prövningar var förekomsten av diarré under behandling med Sprimeo HCT 1,3 % jämfört med 1,4 % hos de patienter som fick aliskiren eller 1,9 % hos de som fick hydroklortiazid.

Serumkalium: I en stor placebokontrollerad klinisk prövning balanserade de motsatta effekterna av aliskiren (150 mg eller 300 mg) och hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) på serumkalium i stort sett varandra hos många patienter. Hos andra patienter kan den ena eller den andra effekten vara dominerande. Periodisk bestämning av serumkalium bör ske med lämpliga intervall hos riskpatienter, för att upptäcka eventuell elektrolytobalans (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Andra biverkningar som tidigare rapporterats med en av de individuella komponenterna kan inträffa med Sprimeo HCT, även om de inte observerats i kliniska prövningar.

Aliskiren

Behandling med upp till 300 mg aliskiren resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknande placebo. Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen är diarré.

De kända biverkningarna av aliskiren presenteras i tabellen nedan enligt samma konvention som tidigare angivet för den fasta kombinationen.

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Yrsel
Blodkärl	
Mindre vanliga:	Hypotension
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Diarré
Immunsystemet	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Utslag, allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner
Sällsynta:	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Perifert ödem
Undersökningar	
Vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit
Sällsynta:	Förhöjt kreatinin

Angioödem och överkänslighetsreaktioner har förekommit vid behandling med aliskiren. I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren, i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännande. Ett antal av dessa patienter hade tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Överkänslighetsreaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning.

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i haemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensinsystemet, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Vid uppföljning efter godkännande har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4). Det har också förekommit rapporter om perifera ödem, förhöjt kreatinin och allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har i stor utsträckning förskrivits under många år, ofta i högre doser än de som ingår i Sprimeo HCT. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som enbart behandlats med tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid:

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta:	Trombocytopeni ibland med purpura
Mycket sällsynta:	Agranulocytos, benmärgshämning, hemolytisk anemi, leukopeni
Ingen känd frekvens:	Aplastisk anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynta:	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hypokalemi
Vanliga:	Hyperurikemi, hypomagnesemi, hyponatremi
Sällsynta:	Hyperkalcemi, hyperglykemi, försämring av metabolt diabetestillstånd
Mycket sällsynta:	Hypokloremisk alkalos
Psykiska störningar	
Sällsynta:	Depression, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta:	Yrsel, huvudvärk, parestesier
Ögon	
Sällsynta:	Synnedstättning
Ingen känd frekvens:	Akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	
Sällsynta:	Hjärtarytmier
Blodkärl	
Vanliga:	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	
Mycket sällsynta:	Andnöd (inklusive pneumonit och lungödem)
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Minskad aptit, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta:	Magbesvär, förstoppning, diarré
Mycket sällsynta:	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta:	Intrahepatisk kolestat, gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Urtikaria och andra former av hudutslag
Sällsynta:	Fotosensitivitetsreaktioner
Mycket sällsynta:	Kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys
Ingen känd frekvens:	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens:	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens:	Renal dysfunktion, njursvikt akut
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens:	Asteni, pyrexia
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Ökningar av kolesterol- och triglyceridnivåerna
Sällsynta:	Glykosuri

4.9 Överdoser

Det finns ingen information om behandling av överdosering med Sprimeo HCT. Det troligaste tecknet på överdosering torde vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

Överdoser med hydroklortiazid associeras med elektrolytförluster (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan leda till muskelspasmer och/eller accentuera hjärtarytmier orsakade av samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika. Om symptomatisk hypotoni skulle inträffa bör stödjande behandling insättas.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, aliskiren och hydroklortiazid i kombination, ATC-kod C09XA52

Sprimeo HCT är en kombination av två antihypertensiva komponenter, som används för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren tillhör klassen direkta reninhämmare och hydroklortiazid klassen tiaziddiuretika. En kombination av dessa substanser, med kompletterande verkningsmekanismer, ger en additiv antihypertensiv effekt och minskar blodtrycket i högre grad än behandling med endast en av komponenterna.

Aliskiren

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedel som hämmar RAAS (angiotensinomvandlande enzymhämmare (ACE-hämmare) och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med cirka 50-80 % vid behandling av hypertensiva patienter med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva medel. Den kliniska betydelsen av effekterna på PRA är för närvarande inte känd.

Hos hypertensiva patienter som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med ett genomsnittligt maximaldålig förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten förblev oförminskad under långtidsbehandling (12 månader) och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga, där aliskiren kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumflödeshämmaren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer var effektiva och tolererades väl.

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva äldre (≥ 65 år) och gamla patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvensen har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, gav inte tillägg av aliskiren till en standardbehandling någon fördel jämfört med placebo, med avseende på ventrikulär remodelering, bedömd främst av slutlig, systolisk vänsterkammarmått.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivande vid plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Emellertid, hos patienter som får aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotension och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR < 60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. Preliminära studieresultat indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,09 till förmån för placebo (95 % -igt konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidigt p= 0,17). Dessutom, observerades en ökad förekomst av allvarliga biverkningar med aliskiren jämfört med placebo vid renala komplikationer (4,7 % mot 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % mot 27,1 %), hypotension (18,4 % mot 14,6 %) och stroke (2,7 % mot 2,0 %). Den ökande förekomsten av icke-dödlig stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika verkar primärt i renala distala spiralformiga tubulus. Det har visats att det finns en receptor med hög affinitet i renala cortex, som är det primära bindningsstället för tiazids diuretiska verkan och hämning av NaCl-transport i distala spiralformiga tubulus. Tiazider verkar genom hämning av Na⁺Cl⁻-transport, genom konkurrens om Cl⁻-stället, och påverkar därigenom mekanismen för elektrolytreabsorption: direkt genom ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär samma utsträckning, och indirekt genom minskning av plasmavolymen på grund av denna diuretiska verkan, med åtföljande ökning av plasmareninaktiviteten, aldosteronsekretionen och kaliumförlusten i urinen samt minskning av serumkalium.

Aliskiren/hydroklortiazid

Över 3 900 hypertensiva patienter har fått Sprimeo HCT en gång dagligen i kliniska prövningar.

Hos hypertensiva patienter gav Sprimeo HCT en gång dagligen en dosberoende sänkning av både systoliskt och diastoliskt blodtryck, som kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar. Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom 1 vecka och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Den blodtryckssänkande effekten förblev oförminskad under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Den blodtryckssänkande effekten efter en engångsdos av kombinationen kvarstod i 24 timmar. Vid utsättande av aliskiren (med eller utan tillägg av hydroklortiazid) återgick blodtrycket successivt (3-4 veckor) till utgångsläget utan tecken på bakslagseffekt.

Sprimeo HCT har studerats i en placebokontrollerad prövning på 2 762 hypertensiva patienter med ett diastoliskt blodtryck om ≥ 95 mmHg och < 110 mmHg (genomsnittligt blodtryck vid utgångsläget 153,6/99,2 mmHg). I denna studie gav Sprimeo HCT i doser från 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg dosberoende blodtryckssänkningar (systoliskt/diastoliskt) från 17,6/11,9 mmHg respektive 21,2/14,3 mmHg, jämfört med 7,5/6,9 mmHg med placebo. De större blodtryckssänkningarna med dessa kombinationsdoser var också signifikant större än de respektive doserna av aliskiren eller hydroklortiazid ensamt. Kombinationen av aliskiren och hydroklortiazid neutraliserade den reaktiva PRA-ökningen orsakad av hydroklortiazid.

Vid administrering hos hypertensiva patienter med markant förhöjt blodtryck (systoliskt blodtryck ≥ 160 mmHg och/eller diastoliskt blodtryck ≥ 100 mmHg), visade Sprimeo HCT i doser från 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg, givna utan upptitrering från monoterapi, signifikant större kontroll av systoliskt/diastoliskt blodtryck ($< 140/90$ mmHg), jämfört med respektive monoterapi. I denna patientpopulation gav Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg en dosberoende sänkning av systoliskt/diastoliskt blodtryck från 20,6/12,4 mmHg till 24,8/14,5 mmHg, vilket var signifikant högre än respektive monoterapi. Säkerheten hos kombinationsbehandlingen var likartad respektive monoterapier, oavsett hypertonins svårighetsgrad eller närvaro/frånvaro av ytterligare kardiovaskulär risk. Hypotoni och relaterade biverkningar var mindre vanliga med kombinationsbehandlingen, dock utan ökad förekomst hos äldre patienter.

I en studie på 880 randomiserade patienter som inte svarade tillräckligt på aliskiren 300 mg, gav kombinationen aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg sänkningar av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 15,8/11,0 mmHg, vilket var signifikant större än monoterapi med aliskiren 300 mg. I en studie på 722 randomiserade patienter som inte svarade tillräckligt på hydroklortiazid 25 mg, gav kombinationen aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg sänkningar av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 16,78/10,7 mmHg, vilket var signifikant större än monoterapi med hydroklortiazid 25 mg.

I en annan klinisk prövning bedömdes också effekt och säkerhet hos Sprimeo HCT hos 489 överviktiga hypertensiva patienter, som inte svarade på hydroklortiazid 25 mg (systoliskt/diastoliskt blodtryck vid utgångsläget 149,4/96,8 mmHg). Hos denna patientpopulation, som är svår att behandla, gav Sprimeo HCT en blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) om 15,8/11,9 mmHg, jämfört med 15,4/11,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid, 13,6/10,3 mmHg för amlodipin/hydroklortiazid och 8,6/7,9 mmHg för hydroklortiazid i monoterapi, med likartad säkerhet för hydroklortiazid i monoterapi.

I en studie på 183 randomiserade patienter med svår hypertoni (genomsnittligt sittande diastoliskt blodtryck om ≥ 105 och < 120 mmHg), visades aliskirenbehandling med optimalt tillägg av hydroklortiazid 25 mg vara säkert och effektivt vad avser att sänka blodtrycket.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är cirka 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar C_{\max} med 85 % och AUC med 70 %. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång dagligen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbinding är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och elimination

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrad substans i feces (oral radioaktiv dosåtervinning = 91 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittligt plasma clearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade lite mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 mg till 600 mg resulterade en dubbling av dosen i en cirka 2,3- och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{\max} . De mekanismer som orsakar avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter en oral dos av hydroklortiazid är absorptionen snabb (T_{\max} cirka 2 timmar). Den genomsnittliga AUC-ökningen är linjär och proportionell mot dosen i det terapeutiska området.

Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har ringa klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

Distribution

Apparent distributionsvolym är 4-8 l/kg. Cirkulerande hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras också i erythrocyter i ungefär 3 gånger högre nivå än i plasma.

Metabolism och elimination

Hydroklortiazid elimineras främst i oförändrad form. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på cirka 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

Aliskiren/hydroklortiazid

Efter oral administrering av Sprimeo HCT tabletter uppnås maximala, genomsnittliga plasmakoncentrationer inom 1 timme för aliskiren och inom 2,5 timmar för hydroklortiazid.

Hastigheten och omfattningen av absorptionen av Sprimeo HCT motsvarar aliskirens och hydroklortiazids biotillgänglighet vid administrering i form av enskilda monoterapier. Liknande effekt av föda sågs för Sprimeo HCT som för de individuella monoterapierna.

Egenskaper hos patienterna

Sprimeo HCT har visat sig vara effektivt som antihypertensiv behandling en gång dagligen till vuxna patienter, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

Aliskirens farmakokinetik påverkas inte signifikant hos patienter med lätt till måttlig leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av Sprimeo HCT hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data om patienter med gravt nedsatt leverfunktion som behandlas med Sprimeo HCT. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2 och 4.4). Vid nedsatt njurfunktion ökar genomsnittliga, maximala plasmanivåer och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med anuri eller gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$) och samtidig användning av Sprimeo HCT med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{\max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen justering av den initiala dosen av Sprimeo HCT krävs för äldre patienter. Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner.

Det finns inga farmakokinetiska data från behandling av barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende säkerhetsfarmakologi med aliskiren avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren. Ingen karcinogenicitet har upptäckts hos aliskiren i en 2-årsstudie på råtta och i en 6-månaders studie på transgen mus. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cecal adenokarcinom har noterats hos råtta vid en dos om 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Aliskiren visade ingen mutagen potential, embryonal-/foster toxicitet eller teratogenicitet. Fertilitet och prenatal/postnatal utveckling var opåverkade hos råtta.

Prekliniska utvärderingar som stöd för administrering av hydroklortiazid hos människa inkluderade *in vitro* analyser av gentoxicitet och reproduktiv toxicitet samt karcinogenicitetsstudier av gnagare. Det finns omfattande kliniska data avseende hydroklortiazid och dessa återspeglas i de relevanta avsnitten.

De fynd som observerats i 2-veckors och 13-veckors toxicitetsstudier överensstämmer med de som observerats tidigare vid monoterapi med aliskiren och hydroklortiazid. Inga nya eller oväntade fynd av relevans för användning hos människa sågs. Ökad cellulär vakuolisering av binjurarnas zona glomerulosa observerades under 13-veckorsstudien på råtta. Fyndet gjordes på djur som behandlats med hydroklortiazid, men inte på de djur som fått enbart aliskiren eller vehikel. Det finns inga bevis för att detta fynd var förstärkt med kombinationen av aliskiren/hydroklortiazid, eftersom det endast förekom med minimal svårighetsgrad hos alla djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Laktosmonohydrat
Vetestärkelse
Povidon
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Talk

Dragering:

Talk
Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar i PA/Aluminium/PVC– Aluminium

Endosförpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.

Multiförpackningar innehållande 90, 98 eller 280 tabletter.

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Endosförpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Endosförpackningar (perforerade endosblister) innehållande 56×1 tabletter.

Multiförpackningar innehållande 280 tabletter.

Multiförpackningar (perforerade endosblister) innehållande 98×1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller styrkor att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/041-060

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

23.06.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen: Varje tablett innehåller 50 mg laktosmonohydrat och 49 mg vetestärkelse.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ljust gul, bikonvex, oval, filmdragerad tablett, präglad med "CVV" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Sprimeo HCT är avsett för patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket med enbart aliskiren eller hydroklortiazid.

Sprimeo HCT är avsett som ersättningsbehandling till patienter som uppnått adekvat kontroll med aliskiren och hydroklortiazid, givna tillsammans och i samma doser som kombinationen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos av Sprimeo HCT är en tablett dagligen. Sprimeo HCT ska tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice ska inte tas tillsammans med Sprimeo HCT.

Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom 1 vecka och maximal effekt ses vanligen inom 4 veckor.

Dosering hos patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll med aliskiren eller hydroklortiazid i monoterapi

Individuell dositering för var och en av de två komponenterna kan rekommenderas före byte till fast kombination. När det är kliniskt lämpligt, kan direkt byte från monoterapi till fast kombination övervägas.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kan ges till patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket med endast aliskiren 300 mg eller hydroklortiazid 25 mg eller med Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg eller Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Om blodtrycket fortfarande inte är under kontroll efter 2-4 veckors behandling kan dosen titreras upp till en maximal dos om Sprimeo HCT 300 mg/25 mg dagligen. Dosen bör anpassas individuellt och justeras i enlighet med patientens svar på behandlingen.

Dosering vid ersättningsbehandling

För större bekvämlighet kan patienter som får aliskiren och hydroklortiazid med separata tabletter byta till Sprimeo HCT tabletter med fast kombination av samma doser av komponenterna.

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Sprimeo HCT kontraindicerat för användning hos patienter med anuri och hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/minut/1,73 m²). Samtidig användning av Sprimeo HCT med angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) eller angiotensin-konvertashämmare (ACE-hämmare) är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Äldre patienter (över 65 år)

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos äldre patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Barn

Sprimeo HCT rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1) eller mot andra sulfonamiderivat.
- Angioödem med aliskiren i anamnes.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6).
- Anuri.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/minut/1,73 m²).
- Refraktär hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symptomatisk hyperurikemi.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp) och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotension, synkope, stroke, hyperkalemi och förändringar i njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats bland känsliga individer, speciellt vid kombinationer med olika läkemedel som påverkar detta systemet (se avsnitt 5.1). Dubbel renin-angiotensin-aldosteronsystem-blockad genom att kombinera aliskiren med en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) är därför inte rekommenderat.

Användning av aliskiren i kombination med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Hjärtsvikt

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med allvarlig, kronisk hjärtsvikt (New York Heart Association- (NYHA-) grad III-IV). Spimeo HCT ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt beroende på begränsade data avseende klinisk effekt och säkerhet.

Angioödem

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om angioödem inträffar, ska behandling med Spimeo HCT upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Om tungan, stämband eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Hos patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter, t ex de som får höga doser diuretika, kan symtomatisk hypotoni uppträda efter påbörjad behandling med Spimeo HCT. Spimeo HCT bör endast användas efter korrigerat för eventuell, redan befintlig natrium-och/eller vätskebrist.

Elektrolytbalans

Behandling med Sprimeo HCT bör endast påbörjas efter korrigerig för hypokalemi och eventuell samtidig hypomagnesemi. Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hypokalemi eller förvärra redan existerande hypokalemi. Tiaziddiuretika ska ges med försiktighet till patienter med tillstånd som innebär ökad kaliumförlust, till exempel saltförlorande nefropati och prerenalt (kardiogent) nedsatt njurfunktion. Om hypokalemi utvecklas under hydroklortiazidbehandling bör behandling med Sprimeo HCT avbrytas tills en stabil korrigerig av kaliumbalansen uppnått. Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika kan samtidig behandling med aliskiren minska diuretikainducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är större hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitten 4.5 och 4.8).

Omvänt, ökning av kaliumhalten i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökning kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Samtidig användning av aliskiren med ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.5 och 4.8).

Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hyponatremi och hypokloremisk alkalos eller förvärra redan existerande hyponatremi. Hyponatremi, åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv förvirring, apati) har observerats. Behandling med hydroklortiazid bör endast påbörjas efter korrigerig av tidigare hyponatremi. Vid allvarlig eller snabb utveckling av hyponatremi under behandling med Sprimeo HCT, bör behandlingen avbrytas tills normalisering av natremin.

Det finns inga belägg för att Sprimeo HCT skulle reducera eller förhindra diuretikainducerad hyponatremi. Eventuell kloridbrist är oftast lätt och kräver i allmänhet ingen behandling.

Alla patienter som får tiaziddiuretika bör regelbundet övervakas med avseende på rubbningar i elektrolytbalansen, särskilt kalium, natrium och magnesium.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan orsaka en intermitterig och lätt förhöjning av serumkalcium om det inte finns några kända störningar i kalciummetabolismen. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigerig av en på förhand existerande hyperkalcemi. Sprimeo HCT bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandlingen. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyreos. Tiazider bör sättas ut innan paratyroidfunktionen testas.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tiaziddiuretika kan framkalla azotemi hos patienter med kronisk njursjukdom. När Sprimeo HCT används hos patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk övervakning av serumelektrolytnivåer inklusive kalium-, kreatinin- och urinsyrenivåerna i serum. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller anuri (se avsnitt 4.3).

Ingen justering av dosen är nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 30 ml/minut/1,73 m²).

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Sprimeo HCT hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, bör man vara försiktig när aliskiren ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar, osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännande hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer, bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom leverkoma kan framkallas på grund av smärre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen. Ingen justering av den initiala dosen krävs hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data från användning av Sprimeo HCT hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Sprimeo HCT kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Klinisk erfarenhet saknas från behandling av patienter med nedsatt leverfunktion med Sprimeo HCT.

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med aliskiren 300 mg och ketokonazol 200 mg eller verapamil 240 mg resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och måttliga hämmare av P-gp t ex ketokonazol eller verapamil (se avsnitt 4.5).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som vid andra kärlvidgande medel ska särskild försiktighet iaktas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Njurartärstenos och renovaskulär hypertoni

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Sprimeo HCT på patienter med unilaterala eller bilaterala njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Metabola och endokrina effekter

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas. Samtidig användning av Sprimeo HCT och ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.3).

På grund av innehållet av hydroklortiazid är Sprimeo HCT kontraindicerat vid symtomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan höja serumnivån av urinsyra på grund av reducerad clearance av urinsyra och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi samt orsaka urinsyregerikt hos känsliga patienter.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigerande av en på förhand existerande hyperkalcemi. Sprimeo HCT bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandling. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för dold hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen med Sprimeo HCT. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet, bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Allmänt

Om svår och ihållande diarré uppstår ska behandlingen med Sprimeo HCT avbrytas.

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan kraftigt sjunkande blodtryck hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan inträffa hos patienter, men är mer troliga hos patienter med allergi och astma.

Hjälpämnen

Sprimeo HCT innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Sprimeo HCT innehåller vetestärkelse. Det kan användas av personer med glutenintolerans (celiaki). Patienter som är allergiska mot vete (annan sjukdom än glutenintolerans) ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner med Sprimeo HCT

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum: Hydroklortiazids kaliumuttömmande effekt dämpas av aliskirens kaliumsparande effekt. Denna effekt hos hydroklortiazid på serumkalium kan emellertid förstärkas av andra läkemedel som förknippas med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G och salicylsyraderivat). Omvänt kan, samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t.ex. kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar: Periodisk monitorering av serumkalium rekommenderas när Sprimeo HCT ges tillsammans med läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (COX-2-hämmare), acetylsalicylsyra och icke-selektiva NSAID-medel: Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. NSAID kan även minska den diuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling av aliskiren och hydroklortiazid med NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av Sprimeo HCT med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Andra antihypertensiva läkemedel: Den antihypertensiva effekten hos Sprimeo HCT kan öka vid samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel.

Ytterligare information om interaktioner med aliskiren

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin och hydroklortiazid. Inga kliniskt relevanta interaktioner har identifierats. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller för dessa samtidigt administrerade läkemedel.

Interaktioner med P-glykoprotein: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka koncentrationsförhållandena vävnad-till-plasma. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

Kraftiga hämmare av P-gp: I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Måttliga hämmare av P-gp: Samtidig administrering med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av plasmanivåerna för aliskiren AUC. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

Substrat för eller svaga hämmare av P-gp: Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %.

Hämmare av organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare): Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med Grapefruktjuice).

Grapefruktjuice: Intag av grapefruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidig behandling med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med grapefruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför, på grund av risken för terapivikt, ska grapefruktjuice inte tas tillsammans med Sprimeo HCT.

Furosemid: När aliskiren gavs tillsammans med furosemid minskade AUC- och C_{max} -värdena för furosemid med 28 % respektive 49 %. Övervakning av effekterna rekommenderas därför vid behandlingsstart och vid justering av dosen av furosemid, för att undvika eventuellt underutnyttjande i kliniska situationer med övermängd av vätska.

Warfarin: Aliskirens effekter på farmakokinetiken hos warfarin har inte utvärderats.

Interaktioner med mat: Måltider med ett högt fettinnehåll har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt.

Ytterligare information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Litium: Njureclearance av litium reduceras av tiazider och därför kan risken för litiumtoxicitet vara förhöjd vid behandling med hydroklortiazid. Samtidig administrering av litium och hydroklortiazid rekommenderas inte. Om denna kombination visar sig vara nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivån i serum vid samtidig användning.

Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes: På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som kan framkalla *torsade de pointes*, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.

Läkemedel som påverkar nivån av serumnatrium: Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas genom samtidig behandling med läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet bör iakttas vid långtidsbehandling med dessa läkemedel.

Pressoraminer (t ex noradrenalin, adrenalin): Hydroklortiazid kan minska svaret på pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniska betydelsen av denna effekt är oviss och inte tillräcklig för att förhindra deras användning.

Digoxin och andra digitalisglykosider: Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan uppträda som biverkningar och öka risken för digitalisinducerade hjärtarytmier.

Vitamin D och kalciumsalter: Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiella ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp hos patienter, predisponerade för hyperkalcemi (t ex vid hyperparatyroidism, malignitet eller vitamin-D-medierade betingelser) kan leda till hyperkalcemi genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

Diabetesmedel (t ex insulin och peroral antidiabetika): Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4). Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktacidosis, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

Betareceptorblockerare och diazoxid: Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

Läkemedel för behandling av gikt: Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja urinsyranivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinerga medel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet: Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t ex atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt kan man förmoda att peristaltikfrämjande läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

Amantadin: Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Jonbytarresiner: Absorptionen av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, minskar i närvaro av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, att ge dosen av hydroklortiazid och resiner åtskilt, så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av resiner, kan eventuellt minimera interaktionen.

Cytotoxiska medel: Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t ex cyklofosamid, metotrexat) och potentiära deras myelosuppressiva effekt.

Icke-depolariserande muskelavslappande medel: Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentiärer effekten av muskelavslappande medel såsom kurarederivat.

Alkohol, barbiturater eller narkotika: Samtidig administrering av tiaziddiuretika med ämnen som också har en blodtryckssänkande effekt (t ex genom att minska sympatiska centrala nervsystemet eller direkt vasodilatation) kan potentiära ortostatisk hypotoni.

Metyldopa: Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats vid samtidig behandling med hydroklortiazid och metyldopa.

Jodkontrastmedel: Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukter. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råttor eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAAS har orsakat allvarliga fostermissbildningar och neonatal död vid användning under andra och tredje trimestern av graviditet. Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och placenta hypoperfusion, utan en gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid bör inte användas för essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, utom i sällsynta fall där ingen annan behandlig kan användas.

Inga specifika kliniska studier har utförts med denna kombination och därför ska Sprimeo HCT inte användas under första trimestern av graviditet eller av kvinnor som planerar graviditet och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3). Byte till lämplig alternativ behandling ska ske före planerad graviditet. Om graviditet upptäcks under behandlingens gång bör Sprimeo HCT utsättas så snart som möjligt.

Amning

SprimeoDet är inte känt om aliskiren utsöndras i human bröstmjölk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Sprimeo HCT under amning rekommenderas inte. Om Sprimeo HCT används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Sprimeo HCT påverkar troligen inte förmågan att köra bil och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller dåsig het emellanåt kan uppträda när man tar läkemedel mot hypertoni.

4.8 Biverkningar

Aliskiren/hydroklortiazid i kombination

Säkerheten hos Sprimeo HCT har studerats i 9 kliniska prövningar på mer än 3 900 patienter, varav fler än 700 har behandlats i över 6 månader och 190 i över 1 år. Förekomsten av biverkningar visade inte något samband med kön, ålder, BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Behandling med Sprimeo HCT resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknade den som sågs vid placebo i doser upp till 300 mg/25 mg. Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen som observerats med Sprimeo HCT är diarré. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Sprimeo HCT (aliskiren och hydroklortiazid) och anges i respektive avsnitt för de enskilda komponenterna kan uppträda med Sprimeo HCT.

Biverkningarna nedan är indelade enligt följande konvention om frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Magtarmkanalen	
Vanliga:	Diarré

Diarré: Diarré är en dosrelaterad biverkning av aliskiren. I kontrollerade kliniska prövningar var förekomsten av diarré under behandling med Sprimeo HCT 1,3 % jämfört med 1,4 % hos de patienter som fick aliskiren eller 1,9 % hos de som fick hydroklortiazid.

Serumkalium: I en stor placebokontrollerad klinisk prövning balanserade de motsatta effekterna av aliskiren (150 mg eller 300 mg) och hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) på serumkalium i stort sett varandra hos många patienter. Hos andra patienter kan den ena eller den andra effekten vara dominerande. Periodisk bestämning av serumkalium bör ske med lämpliga intervall hos riskpatienter, för att upptäcka eventuell elektrolytobalans (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Andra biverkningar som tidigare rapporterats med en av de individuella komponenterna kan inträffa med Sprimeo HCT, även om de inte observerats i kliniska prövningar.

Aliskiren

Behandling med upp till 300 mg aliskiren resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknande placebo. Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen är diarré.

De kända biverkningarna av aliskiren presenteras i tabellen nedan enligt samma konvention som tidigare angivet för den fasta kombinationen.

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Yrsel
Blodkärl	
Mindre vanliga:	Hypotension
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Diarré
Immunsystemet	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Utslag, allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner
Sällsynta:	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Perifert ödem
Undersökningar	
Vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit
Sällsynta:	Förhöjt kreatinin

Angioödem och överkänslighetsreaktioner har förekommit vid behandling med aliskiren. I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren, i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännande. Ett antal av dessa patienter hade tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Överkänslighetsreaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning.

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i haemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensinsystemet, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Vid uppföljning efter godkännande har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4). Det har också förekommit rapporter om perifera ödem, förhöjt kreatinin och allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har i stor utsträckning förskrivits under många år, ofta i högre doser än de som ingår i Sprimeo HCT. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som enbart behandlats med tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid:

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta:	Trombocytopeni ibland med purpura
Mycket sällsynta:	Agranulocytos, benmärgshämning, hemolytisk anemi, leukopeni
Ingen känd frekvens:	Aplastisk anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynta:	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hypokalemi
Vanliga:	Hyperurikemi, hypomagnesemi, hyponatremi
Sällsynta:	Hyperkalcemi, hyperglykemi, försämring av metabolt diabetestillstånd
Mycket sällsynta:	Hypokloremisk alkalos
Psykiska störningar	
Sällsynta:	Depression, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta:	Yrsel, huvudvärk, parestesier
Ögon	
Sällsynta:	Synnedstättning
Ingen känd frekvens:	Akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	
Sällsynta:	Hjärtarytmier
Blodkärl	
Vanliga:	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	
Mycket sällsynta:	Andnöd (inklusive pneumonit och lungödem)
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Minskad aptit, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta:	Magbesvär, förstoppning, diarré
Mycket sällsynta:	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta:	Intrahepatisk kolestat, gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Urtikaria och andra former av hudutslag
Sällsynta:	Fotosensitivitetsreaktioner
Mycket sällsynta:	Kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys
Ingen känd frekvens:	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens:	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens:	Renal dysfunktion, njursvikt akut
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens:	Asteni, pyrexia
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Ökningar av kolesterol- och triglyceridnivåerna
Sällsynta:	Glykosuri

4.9 Överdoser

Det finns ingen information om behandling av överdosering med Sprimeo HCT. Det troligaste tecknet på överdosering torde vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

Överdoser med hydroklortiazid associeras med elektrolytförluster (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan leda till muskelspasmer och/eller accentuera hjärtarytmier orsakade av samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika. Om symptomatisk hypotoni skulle inträffa bör stödjande behandling sättas.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, aliskiren och hydroklortiazid i kombination, ATC-kod C09XA52

Sprimeo HCT är en kombination av två antihypertensiva komponenter, som används för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren tillhör klassen direkta reninhämmare och hydroklortiazid klassen tiaziddiuretika. En kombination av dessa substanser, med kompletterande verkningsmekanismer, ger en additiv antihypertensiv effekt och minskar blodtrycket i högre grad än behandling med endast en av komponenterna.

Aliskiren

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedel som hämmar RAAS (angiotensinomvandlande enzymhämmare (ACE-hämmare) och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med cirka 50-80 % vid behandling av hypertensiva patienter med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva medel. Den kliniska betydelsen av effekterna på PRA är för närvarande inte känd.

Hos hypertensiva patienter som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med ett genomsnittligt maximaldålig förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten förblev oförminskad under långtidsbehandling (12 månader) och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga, där aliskiren kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumflödeshämmaren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer var effektiva och tolererades väl.

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva äldre (≥ 65 år) och gamla patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvensen har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, gav inte tillägg av aliskiren till en standardbehandling någon fördel jämfört med placebo, med avseende på ventrikulär remodelering, bedömd främst av slutlig, systolisk vänsterkammarmått.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivande vid plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Emellertid, hos patienter som får aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotension och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR < 60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. Preliminära studieresultat indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,09 till förmån för placebo (95 % -igt konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidigt p= 0,17). Dessutom, observerades en ökad förekomst av allvarliga biverkningar med aliskiren jämfört med placebo vid renala komplikationer (4,7 % mot 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % mot 27,1 %), hypotension (18,4 % mot 14,6 %) och stroke (2,7 % mot 2,0 %). Den ökande förekomsten av icke-dödlig stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika verkar primärt i renala distala spiralformiga tubulus. Det har visats att det finns en receptor med hög affinitet i renala cortex, som är det primära bindningsstället för tiazids diuretiska verkan och hämning av NaCl-transport i distala spiralformiga tubulus. Tiazider verkar genom hämning av Na⁺Cl⁻-transport, genom konkurrens om Cl⁻-stället, och påverkar därigenom mekanismen för elektrolytreabsorption: direkt genom ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär samma utsträckning, och indirekt genom minskning av plasmavolymen på grund av denna diuretiska verkan, med åtföljande ökning av plasmareninaktiviteten, aldosteronsekretionen och kaliumförlusten i urinen samt minskning av serumkalium.

Aliskiren/hydroklortiazid

Över 3 900 hypertensiva patienter har fått Sprimeo HCT en gång dagligen i kliniska prövningar.

Hos hypertensiva patienter gav Sprimeo HCT en gång dagligen en dosberoende sänkning av både systoliskt och diastoliskt blodtryck, som kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar. Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom 1 vecka och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Den blodtryckssänkande effekten förblev oförminskad under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Den blodtryckssänkande effekten efter en engångsdos av kombinationen kvarstod i 24 timmar. Vid utsättande av aliskiren (med eller utan tillägg av hydroklortiazid) återgick blodtrycket successivt (3-4 veckor) till utgångsläget utan tecken på bakslagseffekt.

Sprimeo HCT har studerats i en placebokontrollerad prövning på 2 762 hypertensiva patienter med ett diastoliskt blodtryck om ≥ 95 mmHg och < 110 mmHg (genomsnittligt blodtryck vid utgångsläget 153,6/99,2 mmHg). I denna studie gav Sprimeo HCT i doser från 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg dosberoende blodtryckssänkningar (systoliskt/diastoliskt) från 17,6/11,9 mmHg respektive 21,2/14,3 mmHg, jämfört med 7,5/6,9 mmHg med placebo. De större blodtryckssänkningarna med dessa kombinationsdoser var också signifikant större än de respektive doserna av aliskiren eller hydroklortiazid ensamt. Kombinationen av aliskiren och hydroklortiazid neutraliserade den reaktiva PRA-ökningen orsakad av hydroklortiazid.

Vid administrering hos hypertensiva patienter med markant förhöjt blodtryck (systoliskt blodtryck ≥ 160 mmHg och/eller diastoliskt blodtryck ≥ 100 mmHg), visade Sprimeo HCT i doser från 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg, givna utan upptitrering från monoterapi, signifikant större kontroll av systoliskt/diastoliskt blodtryck ($< 140/90$ mmHg), jämfört med respektive monoterapi. I denna patientpopulation gav Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg till 300 mg/25 mg en dosberoende sänkning av systoliskt/diastoliskt blodtryck från 20,6/12,4 mmHg till 24,8/14,5 mmHg, vilket var signifikant högre än respektive monoterapi. Säkerheten hos kombinationsbehandlingen var likartad respektive monoterapier, oavsett hypertonins svårighetsgrad eller närvaro/frånvaro av ytterligare kardiovaskulär risk. Hypotoni och relaterade biverkningar var mindre vanliga med kombinationsbehandlingen, dock utan ökad förekomst hos äldre patienter.

I en studie på 880 randomiserade patienter som inte svarade tillräckligt på aliskiren 300 mg, gav kombinationen aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg sänkningar av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 15,8/11,0 mmHg, vilket var signifikant större än monoterapi med aliskiren 300 mg. I en studie på 722 randomiserade patienter som inte svarade tillräckligt på hydroklortiazid 25 mg, gav kombinationen aliskiren/hydroklortiazid 300 mg/25 mg sänkningar av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 16,78/10,7 mmHg, vilket var signifikant större än monoterapi med hydroklortiazid 25 mg.

I en annan klinisk prövning bedömdes också effekt och säkerhet hos Sprimeo HCT hos 489 överviktiga hypertensiva patienter, som inte svarade på hydroklortiazid 25 mg (systoliskt/diastoliskt blodtryck vid utgångsläget 149,4/96,8 mmHg). Hos denna patientpopulation, som är svår att behandla, gav Sprimeo HCT en blodtryckssänkning (systoliskt/diastoliskt) om 15,8/11,9 mmHg, jämfört med 15,4/11,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid, 13,6/10,3 mmHg för amlodipin/hydroklortiazid och 8,6/7,9 mmHg för hydroklortiazid i monoterapi, med likartad säkerhet för hydroklortiazid i monoterapi.

I en studie på 183 randomiserade patienter med svår hypertoni (genomsnittligt sittande diastoliskt blodtryck om ≥ 105 och < 120 mmHg), visades aliskirenbehandling med optimalt tillägg av hydroklortiazid 25 mg vara säkert och effektivt vad avser att sänka blodtrycket.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är cirka 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar C_{\max} med 85 % och AUC med 70 %. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång dagligen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbinding är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och elimination

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrad substans i feces (oral radioaktiv dosåtervinning = 91 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittligt plasma clearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade lite mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 mg till 600 mg resulterade en dubblering av dosen i en cirka 2,3- och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{\max} . De mekanismer som orsakar avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter en oral dos av hydroklortiazid är absorptionen snabb (T_{\max} cirka 2 timmar). Den genomsnittliga AUC-ökningen är linjär och proportionell mot dosen i det terapeutiska området.

Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har ringa klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

Distribution

Apparent distributionsvolym är 4-8 l/kg. Cirkulerande hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras också i erythrocyter i ungefär 3 gånger högre nivå än i plasma.

Metabolism och elimination

Hydroklortiazid elimineras främst i oförändrad form. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på cirka 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

Aliskiren/hydroklortiazid

Efter oral administrering av Sprimeo HCT tabletter uppnås maximala, genomsnittliga plasmakoncentrationer inom 1 timme för aliskiren och inom 2,5 timmar för hydroklortiazid.

Hastigheten och omfattningen av absorptionen av Sprimeo HCT motsvarar aliskirens och hydroklortiazids biotillgänglighet vid administrering i form av enskilda monoterapier. Liknande effekt av föda sågs för Sprimeo HCT som för de individuella monoterapierna.

Egenskaper hos patienterna

Sprimeo HCT har visat sig vara effektivt som antihypertensiv behandling en gång dagligen till vuxna patienter, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

Aliskirens farmakokinetik påverkas inte signifikant hos patienter med lätt till måttlig leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av Sprimeo HCT hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data om patienter med gravt nedsatt leverfunktion som behandlas med Sprimeo HCT. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2 och 4.4). Vid nedsatt njurfunktion ökar genomsnittliga, maximala plasmanivåer och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats. Sprimeo HCT är kontraindicerat hos patienter med anuri eller gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$) och samtidig användning av Sprimeo HCT med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen justering av den initiala dosen av Sprimeo HCT krävs för äldre patienter. Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner.

Det finns inga farmakokinetiska data från behandling av barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende säkerhetsfarmakologi med aliskiren avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren. Ingen karcinogenicitet har upptäckts hos aliskiren i en 2-årsstudie på råtta och i en 6-månaders studie på transgen mus. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cecal adenokarcinom har noterats hos råtta vid en dos om 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Aliskiren visade ingen mutagen potential, embryonal-/foster toxicitet eller teratogenicitet. Fertilitet och prenatal/postnatal utveckling var opåverkade hos råtta.

Prekliniska utvärderingar som stöd för administrering av hydroklortiazid hos människa inkluderade *in vitro* analyser av gentoxicitet och reproduktiv toxicitet samt karcinogenicitetsstudier av gnagare. Det finns omfattande kliniska data avseende hydroklortiazid och dessa återspeglas i de relevanta avsnitten.

De fynd som observerats i 2-veckors och 13-veckors toxicitetsstudier överensstämmer med de som observerats tidigare vid monoterapi med aliskiren och hydroklortiazid. Inga nya eller oväntade fynd av relevans för användning hos människa sågs. Ökad cellulär vakuolisering av binjurarnas zona glomerulosa observerades under 13-veckorsstudien på råtta. Fyndet gjordes på djur som behandlats med hydroklortiazid, men inte på de djur som fått enbart aliskiren eller vehikel. Det finns inga bevis för att detta fynd var förstärkt med kombinationen av aliskiren/hydroklortiazid, eftersom det endast förekom med minimal svårighetsgrad hos alla djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Laktosmonohydrat
Vetestärkelse
Povidon
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Talk

Dragering:

Talk
Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar i PA/Aluminium/PVC– Aluminium

Endosförpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.

Multiförpackningar innehållande 90, 98 eller 280 tabletter.

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Endosförpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Endosförpackningar (perforerade endosblister) innehållande 56×1 tabletter.

Multiförpackningar innehållande 280 tabletter.

Multiförpackningar (perforerade endosblister) innehållande 98×1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller styrkor att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/061-080

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

23.06.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
IT-80058 Torre Annunziata
Italien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen, som överenskommit i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som Kommitte för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om.

Enligt CHMPs riktlinje för riskhanteringssystem för humanläkemedel ska uppdaterade riskhanteringsplaner lämnas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- när ny information erhålls som kan påverka läkemedlets befintliga riskprofil (Safety Specification), farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder,
- inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts,
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **VILLKOR ATT GENOMFÖRA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Inom den fastställda tidsfristen, ska innehavaren av godkännandet fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska framföra de finala resultaten och studierapporten för den aktiva behandlingsfasen för ALTITUDE-studien när detta finns tillgängligt.	31 juli 2012
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska framföra en uppdaterad riskminimeringsplan (RMP) som adekvat beskriver alla säkerhetsproblem, farmakovigilansaktiviteter och åtgärder för att identifiera, karakterisera, förhindra eller minimera risker.	Inom en månad efter mottaget kommissionsbeslut

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/010	7 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/011	14 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/012	28 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/013	30 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/014	50 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/015	56 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/016	56 filmdragerade tabletter (56x1; perforerade endosblister)
EU/1/11/683/017	90 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/018	98 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE PVC/ALU/PVC-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

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

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/020	280 filmdragerade tabletter (20x14)
EU/1/11/683/019	98 filmdragerade tabletter (2x49; perforerade endosblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receiptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) INNEHÅLLANDE
PVC/ALU/PVC-BLISTER**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
30 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANYVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX) INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/019	98 filmdragerade tabletter (2x49; perforerade endosblister)
EU/1/11/683/020	280 filmdragerade tabletter (20x14)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receiptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX) INNEHÅLLANDE PVC/ALU/PVC-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
90 filmdragerade tabletter
Multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANYVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/030	7 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/031	14 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/032	28 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/033	30 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/034	50 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/035	56 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/036	56 filmdragerade tabletter (56x1; perforerade endosblister)
EU/1/11/683/037	90 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/038	98 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSÄTTSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE PVC/ALU/PVC-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

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

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/040	280 filmdragerade tabletter (20x14)
EU/1/11/683/039	98 filmdragerade tabletter (2x49; perforerade endosblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receiptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) INNEHÅLLANDE
PVC/ALU/PVC-BLISTER**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
30 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX) INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/039	98 filmdragerade tabletter (2x49; perforerade endosblister)
EU/1/11/683/040	280 filmdragerade tabletter (20x14)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receiptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX) INNEHÅLLANDE PVC/ALU/PVC-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
90 filmdragerade tabletter
Multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/050	7 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/051	14 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/052	28 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/053	30 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/054	50 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/055	56 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/056	56 filmdragerade tabletter (56x1; perforerade endosblister)
EU/1/11/683/057	90 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/058	98 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE PVC/ALU/PVC-BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

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

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/060	280 filmdragerade tabletter (20x14)
EU/1/11/683/059	98 filmdragerade tabletter (2x49; perforerade endosblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receiptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) INNEHÅLLANDE
PVC/ALU/PVC-BLISTER**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
30 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX) INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/059	98 filmdragerade tabletter (2x49; perforerade endosblister)
EU/1/11/683/060	280 filmdragerade tabletter (20x14)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX) INNEHÅLLANDE
PVC/ALU/PVC-BLISTER****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
90 filmdragerade tabletter
Multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANYVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/070	7 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/071	14 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/072	28 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/073	30 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/074	50 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/075	56 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/076	56 filmdragerade tabletter (56x1; perforerade endosblister)
EU/1/11/683/077	90 filmdragerade tabletter
EU/1/11/683/078	98 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSÄTTSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE PVC/ALU/PVC-BLISTER

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

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

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/080	280 filmdragerade tabletter (20x14)
EU/1/11/683/079	98 filmdragerade tabletter (2x49; perforerade endosblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receiptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) INNEHÅLLANDE
PVC/ALU/PVC-BLISTER**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
30 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX) INNEHÅLLANDE PVC/PCTFE-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/683/079	98 filmdragerade tabletter (2x49; perforerade endosblister)
EU/1/11/683/080	280 filmdragerade tabletter (20x14)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receiptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (MED BLUE BOX) INNEHÅLLANDE PVC/ALU/PVC-BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
aliskiren/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och vetestärkelse.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
90 filmdragerade tabletter
Multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Aliskiren/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Primeo HCT är och vad det används för
2. Innan du tar Primeo HCT
3. Hur du tar Primeo HCT
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Primeo HCT ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD PRIMEO HCT ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Primeo HCT tabletter innehåller två aktiva substanser, aliskiren och hydroklortiazid. Båda dessa substanser hjälper till att sänka högt blodtryck (hypertoni).

Aliskiren tillhör en ny läkemedelsklass som kallas reninhämmare. De minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av, och blodtrycket sänks.

Hydroklortiazid tillhör en grupp läkemedel som kallas tiaziddiuretika. Hydroklortiazid ökar urinproduktionen, vilket också sänker blodtrycket.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och kärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan det skada blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för dessa sjukdomar.

Primeo HCT används vid behandling av högt blodtryck.

2. INNAN DU TAR SPRIMEO HCT

Ta inte Sprimeo HCT

- om du är allergisk (överkänslig) mot aliskiren eller hydroklortiazid, mot läkemedel som kommer från sulfonamid (läkemedel som används för att behandla luftvägsinfektioner eller urinvägsinfektioner) eller mot något av övriga innehållsämnen i Sprimeo HCT. Om du tror att du kan vara allergisk, ta inte Sprimeo HCT utan fråga läkare om råd
- om du har haft följande former av angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga):
 - angioödem när du tar aliskiren
 - ärftligt angioödem
 - angioödem utan känd orsak
- om du är mer än tre månader gången i graviditeten (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Sprimeo HCT – se avsnitt Graviditet och amning.)
- gravida kvinnor ska inte använda Sprimeo HCT under de sista 6 månaderna av graviditeten
- om du har allvarliga lever- eller njurproblem
- om du inte kan producera urin (anuri)
- om ditt kalium- eller natriumvärde i blodet är för lågt trots behandling
- om ditt kalciumvärde i blodet är för högt trots behandling
- om du har gikt (urinsyrakristaller i lederna)
- om du tar ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning eller för andra åkommor, t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit), itrakonazol (ett läkemedel som används för att behandla svampinfektioner) eller kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytmen)
- om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion och om du behandlas med någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril, osv.eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan, osv.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, ta inte Sprimeo HCT utan fråga läkare om råd.

Var särskilt försiktig med Sprimeo HCT

- om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att noggrant beakta om Sprimeo HCT är lämplig för dig och kan vilja monitorera dig noggrant
- om du har genomgått njurtransplantation
- om du har leverproblem
- om du har hjärtproblem
- om du upplever angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga). Sluta ta Sprimeo HCT om detta händer och kontakta din läkare
- om du har diabetes (hög nivå av socker i blodet)
- om du har för mycket kolesterol eller triglycerider i blodet
- om du har en sjukdom som heter lupus erythematosus (också kallad ”lupus” eller ”SLE”)
- om du har allergi eller astma
- om du tar någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

- om du står på saltreducerad kost
- om du har symtom som t.ex. onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, dåsighet, muskelvärk eller kramper, illamående, kräkningar eller onormalt snabba hjärtslag, vilket kan tyda på alltför kraftig effekt av hydroklortiazid (som ingår i Sprimeo HCT)
- om du får hudreaktioner såsom utslag efter solexponering
- om du upplever en nedsatt synförmåga eller ögonsmärta. Dessa kan vara symtom på en ökning av trycket i ögat och kan ske inom några timmar till veckor efter behandling med Sprimeo HCT. Detta kan leda till permanent synnedsättning, om det inte behandlas

Tala om för läkaren om något av ovanstående stämmer in på dig.

Om du tror att du är gravid (eller blir gravid) under behandlingen, kontakta din läkare. Sprimeo HCT rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador (se avsnitt Graviditet och amning).

Användning av Sprimeo HCT till barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du använder följande läkemedel:

- litium (ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av depression)
- läkemedel eller ämnen som ökar mängden kalium i blodet. Dessa inkluderar kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande läkemedel och heparin
- läkemedel som kan minska mängden kalium i blodet, såsom diuretika (vätskedrivande medel), kortikosteroider, laxermedel, karbenoxolon, amfotericin eller penicillin G
- läkemedel som kan framkalla "torsade de pointes" (oregelbundna hjärtslag), t ex antiarytmika (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem) och vissa antipsykotiska läkemedel
- läkemedel som kan minska mängden natrium i blodet, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (karbamazepin)
- smärtstillande såsom icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (Cox 2-hämmare)
- läkemedel för att sänka blodtrycket, inklusive metyldopa
- läkemedel för att höja blodtrycket, såsom noradrenalin eller adrenalin
- digoxin eller andra digitalisglykosider (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem)
- vitamin D och kalciumsalter
- läkemedel för behandling av diabetes (perorala läkemedel såsom metformin och insulin)
- läkemedel som kan öka blodsockernivån (betablockerare, diazoxid)
- läkemedel för behandling av gikt, såsom allopurinol
- antikolinerga medel (mediciner som används för att behandla en rad sjukdomar såsom gastrointestinala kramper, spasm i urinblåsan, astma, åksjuka, muskelspasmer, Parkinsons sjukdom och som ett stöd till narkos)
- amantadin (behandling mot Parkinsons sjukdom, som också används för att behandla eller förebygga vissa sjukdomar orsakade av virus)
- kolestyramin, kolestipol eller andra hartser (ämnen som används främst för att behandla höga nivåer av lipider i blodet)
- cytotoxiska läkemedel (används för att behandla cancer), såsom metotrexat eller cyklofosfamid
- muskelavslappande medel (läkemedel för att slappna av musklerna som används under operation)
- alkohol, sömntabletter och bedövningsmedel (läkemedel som gör det möjligt för patienter att genomgå operation och andra åtgärder)
- jodkontrastmedel (medel som används för undersökningar med bildåtergivning)
- läkemedel som används för att behandla ledinflammation.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar något av följande läkemedel:

- furosemid, ett läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller ”vattendrivande” tabletter, som används för att öka mängden urin du producerar
- vissa läkemedel som används för att behandla infektioner, t.ex. ketokonazol
- verapamil, ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller för behandling av angina pectoris.

Intag av Sprimeo HCT med mat och dryck

Du bör ta Sprimeo HCT tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta Sprimeo HCT tillsammans med grapefruktjuice.

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Sprimeo HCT före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig istället för Sprimeo HCT. Sprimeo HCT är inte rekommenderat under graviditet, och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Sprimeo HCT rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Som med många andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck kan du känna dig yr när du tar detta läkemedel. Om du känner detta symptom, ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Sprimeo HCT

Sprimeo HCT innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Sprimeo HCT innehåller vetestärkelse. Kan användas av personer med glutenintolerans (celiaki). Om du är allergisk mot vete (annan sjukdom än glutenintolerans) ska du inte använda detta läkemedel.

3. HUR DU TAR SPRIMEO HCT

Ta alltid Sprimeo HCT enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos av Sprimeo HCT är en tablett om dagen. Svälj tablettens hel tillsammans med lite vatten. Du bör ta Sprimeo HCT tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta Sprimeo HCT tillsammans med grapefruktjuice. Under behandlingens gång kan läkaren behöva justera dosen, beroende på hur ditt blodtryck svarar på behandlingen.

Sprimeo HCT kan ha ordinerats till dig på grund av att ditt blodtryck inte sänktes tillräckligt av tidigare behandling. Om så är fallet för dig, kommer läkaren att tala om hur du byter ut tidigare läkemedel mot Sprimeo HCT.

Om du har tagit för stor mängd av Sprimeo HCT

Om du av misstag har tagit för många tabletter av Sprimeo HCT, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Sprimeo HCT

Om du glömmer att ta en dos av detta läkemedel, ta tabletten så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om det snart är dags att ta nästa dos, ta bara nästa dos i vanlig tid. Ta **inte** dubbel dos (två tabletter på samma gång) för att kompensera för glömd tablett.

Sluta inte att ta din medicin, även om du känner dig bra (såvida inte din läkare säger till dig att göra det).

Personer med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök, även om du känner dig bra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Sprimeo HCT orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal. Du kan behöva sluta ta Sprimeo HCT.

Följande biverkningar har rapporterats av patienter som behandlats med Sprimeo HCT i kliniska studier:

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 patienter):

- diarré.

Liksom alla kombinationer med två aktiva substanser kan biverkningarna bero på de ingående komponenterna var för sig.

Aliskiren:

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 patienter):

- diarré
- ledsmärta (artralgi)
- höga halter av kalium i blodet
- yrsel.

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 patienter):

- hudslag (detta kan också vara ett tecken på allergiska reaktioner eller angioödem – se "Mycket sällsynta" biverkningar nedan)
- njurproblem inklusive akut njursvikt (kraftig urinminskning)
- svullnad av händer, vristar eller fötter (perifera ödem)
- allvarliga hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolys och/eller slemhinnereaktioner i munnen – rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber)
- lågt blodtryck.

Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1 000 patienter):

- allergiska reaktioner (överkänslighet) och angioödem (symtom som kan inkludera svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel)
- förhöjd nivå av kreatinin i blodet.

Hydroklortiazid:

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 patienter):

- låg nivå av kalium i blodet
- ökning av blodfetter.

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 patienter):

- hög nivå av urinsyra i blodet
- låg nivå av magnesium i blodet
- låg nivå av natrium i blodet
- yrsel, svimning när du står upp
- nedsatt aptit
- illamående och kräkningar
- kliande utslag och andra typer av hudutslag
- oförmåga att få eller bibehålla erektion.

Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1 000 patienter):

- låg nivå av blodplättar (ibland med blödning eller blåmärken under huden)
- hög nivå av kalcium i blodet
- hög nivå av socker i blodet
- försämring av metabola diabetestillstånd
- ledset humör (depression)
- sömnbesvär
- yrsel
- huvudvärk
- stickningar eller domningar
- synstörningar
- oregelbunden hjärtrytm
- magbesvär
- förstoppning
- diarré
- leversjukdomar som kan förekomma tillsammans med guldfärgning av hud och ögon
- ökad känslighet i huden för solen
- socker i urinen.

Mycket sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 10 000 patienter):

- feber, halsont eller munsår, mer frekventa infektioner (brist på eller låga nivåer av vita blodkroppar)
- blek hud, trötthet, andfåddhet, mörkfärgad urin (hemolytisk anemi)
- hudutslag, klåda, nässelfeber, svårigheter att andas eller svälja, yrsel (överkänslighetsreaktioner)
- förvirring, trötthet, muskelryckningar och kramper, snabb andning (hypokloremisk alkalos)
- andningssvårigheter med feber, hosta, väsande andning, andfåddhet (andnöd inkluderande pneumonit och lungödem)
- svår smärta i övre delen av magen (inflammation i bukspottkörteln)
- rodnad i ansiktet, ledvärk, muskelsjukdom, feber (lupus erythematosus)
- inflammation i blodkärl med symtom såsom utslag, lila-röda fläckar, feber (vaskulit)
- allvarlig hudsjukdom som ger utslag, rödaktig hud, blåsor på läpparna, ögonen eller munnen, hudfjällning, feber (toxisk epidermal nekrolys).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- svaghet
- blåmärken och frekventa infektioner (aplastisk anemi)
- minskning av syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjliga tecken på akut trångvinkelglaukom)
- svår hudsjukdom som orsakar hudutslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- kraftig urinminskning (möjliga tecken på njursjukdom eller njursvikt), svaghet (asteni)
- febertillstånd.

5. HUR PRIMEO HCT SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Varje Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid. Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, laktosmonohydrat, vetestärkelse, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, hypromellos, makrogol, titandioxid (E171).
- Varje Primeo HCT 150 mg/25 mg filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid. Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, laktosmonohydrat, vetestärkelse, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, hypromellos, makrogol, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).
- Varje Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 12,5 mg hydroklortiazid. Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, laktosmonohydrat, vetestärkelse, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, hypromellos, makrogol, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).
- Varje Primeo HCT 300 mg/25 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat) och 25 mg hydroklortiazid. Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, laktosmonohydrat, vetestärkelse, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, hypromellos, makrogol, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter är vita, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med "LCI" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmdragerade tabletter är svagt gula, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med "CLL" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter är svagt violetta, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med "CVI" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter är ljus gula, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med "CVV" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Primeo HCT finns i förpackningar om 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Förpackningar om 90 (3×30), 98 (2×49) eller 280 (20×14) tabletter är multipack.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannien

Tillverkare

Novartis Farma S.p.A

Via Provinciale Schito 131

I-80058 Torre Annunziata/NA

Italien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>