

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer: Hver tablet indeholder 25 mg laktosemonohydrat og 24,5 mg hvedestivelse.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Hvid, udadbuget, oval, filmovertrukken tablet, præget med "LCT" på den ene side og "NVR" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne.

Sprimeo HCT er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren eller hydrochlorthiazid anvendt alene.

Sprimeo HCT er indiceret som erstatningsterapi hos patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren og hydrochlorthiazid, givet samtidigt, på samme dosisniveau som i kombinationen.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af Sprimeo HCT er en tablet pr. dag. Sprimeo HCT bør tages sammen med et let måltid mad én gang dagligt, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugtjuice må ikke tages sammen med Sprimeo HCT.

Den antihypertensive effekt er normalt til stede inden for 1 uge og den maksimale effekt ses generelt inden for 4 uger.

Dosering til patienter, der ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren eller hydrochlorthiazid monoterapi

Det anbefales at foretage individuel dosistitrering med de enkelte komponenter, inden der skiftes til den faste kombination. Når det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren 150 mg eller hydrochlorthiazid 12,5 mg anvendt alene.

Hvis blodtrykket ikke er under kontrol efter 2-4 ugers behandling kan dosis titreres op til en maksimal daglig dosis på 300 mg/25 mg Sprimeo HCT. Dosis bør være individuel og tilpasses patientens kliniske respons.

Dosering ved erstatningsterapi

Patienter, som får aliskiren og hydrochlorthiazid fra hver sin tablet, kan for nemhedens skyld skifte til Sprimeo HCT med den samme dosis af hver komponent.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret til patienter med anuri og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig brug af Sprimeo HCT og angiotensin-II-receptorblokkere (ARB) eller angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ældre patienter (over 65 år)

Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Sprimeo HCT bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1) eller over for andre sulfonamidderivater.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hyperkalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Brug af aliskiren sammen med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein-(P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (f.eks. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Anvendelse af aliskiren sammen med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, syncope, apopleksi, hyperkaliæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved kombination af aliskiren med en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker (ARB) frarådes.

Anvendelse af aliskiren i kombination med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Hjertesvigt

Aliskiren bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært hjertesvigt (New York Heart Association (NYHA) klasse III-IV). Sprimeo HCT skal anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt pga. begrænsede kliniske effekt- og sikkerhedsdata.

Angioødem

Som ved andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Patienter med angioødem i anamnesen kan have forøget risiko for at få angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren udskrives til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis angioødem opstår, skal Sprimeo HCT seponeres med det samme, og der skal gives relevant behandling og monitorering indtil komplet og vedvarende resolution af tegn og symptomer indtræffer. Hvis tunge, glottis og svælg er påvirket, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde åbne luftveje.

Patienter med væske- og/eller natriummangel

Der kan opstå symptomatisk hypotension efter indledning af behandling med Sprimeo HCT hos patienter med væske- og/eller natriummangel, som fx patienter, der får høje doser diuretika. Sprimeo HCT bør kun bruges efter korrektion af eventuel eksisterende væske- eller natriummangel.

Elektrolytforstyrrelser

Behandling med Sprimeo HCT bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidig forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage hypokaliæmi og forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Thiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med tilstande, som indebærer øget kaliumtab, fx nefropatier, der giver salttab, og præ-renal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis hypokaliæmi opstår under behandling med hydrochlorthiazid, bør Sprimeo HCT seponeres, indtil kaliumbalancen er genoprettet og stabil. Selvom hypokaliæmi kan udvikle sig ved brug af thiaziddiuretika, kan samtidig behandling med aliskiren muligvis reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, hos patienter, der oplever kraftig diurese, hos patienter, der har mangelfuld oral indtagelse af elektrolytter, og hos patienter, der samtidig modtager behandling med kortikosteroider eller adrenocorticotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Omvendt er der efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og forværre allerede eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med Sprimeo HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Der er ingen dokumentation for, at Sprimeo HCT vil reducere eller forhindre diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt mildt og kræver sædvanligvis ingen behandling.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitoreres regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Sprimeo HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Sprimeo HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller anuri (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Der er ingen erfaring med brug af Sprimeo HCT til patienter, der for nylig har fået foretaget en nyretransplantation.

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet skal der udvises forsigtighed, når aliskiren gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion, som hypovolæmi (f.eks. pga. blodtab, alvorlig og vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut nyresvigt, som er reversibel ved behandlingsophør, er rapporteret efter markedsføring hos risikopatienter som fik aliskiren. I tilfælde af, at der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Nedsat leverfunktion

Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, eftersom små ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan fremkalde hepatisk coma. Justering af den første dosis er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data fra brug af Sprimeo HCT hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion. På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Der er ingen klinisk erfaring med Sprimeo HCT til patienter med nedsat leverfunktion.

Moderate P-gp-hæmmere

Samtidig administration af 300 mg aliskiren og 200 mg ketoconazol eller 240 mg verapamil resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med moderate P-gp-hæmmere som ketoconazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Nyrearteriestenose og renovaskulær hypertension

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Sprimeo HCT til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller brug af Sprimeo HCT hos patienter med en nyre. Der er dog, ligesom for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt skal behandlingen afbrydes.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumværdier af kolesterol, triglycerider og urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin eller orale antidiabetika være påkrævet. Samtidig brug af Sprimeo HCT og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi (se pkt. 4.3). Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Sprimeo HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med Sprimeo HCT, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje promte medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Generelt

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré bør behandling med Sprimeo HCT stoppes.

Som ved alle antihypertensiva kan en for stor reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom føre til myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme, men ses hyppigst hos patienter med allergi eller astma.

Hjælpstoffer

Sprimeo HCT indeholder laktose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Sprimeo HCT indeholder hvedestivelse. Patienter med kronisk fedtdiarré (cøliaki) kan tage denne medicin. Patienter med hvedeallergi (bortset fra cøliaki) bør ikke tage denne medicin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Sprimeo HCT

Lægemidler, som påvirker serumkalium: Hydrochlorthiazids kaliumudtømmende virkning dæmpes ved aliskirens kaliumbesparende virkning. Denne virkning af hydrochlorthiazid på serumkalium ville imidlertid forventes at blive gjort mere virkningsfuld af andre lægemidler forbundet med kaliumtab og hypokaliæmi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, afføringsmidler, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin, salicylsyrederivater). Omvendt kan samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser: Regelmæssig overvågning af serumkalium anbefales, når Sprimeo HCT administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalis glykosider, antiarytmika).

Non-steroidale-anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre og ikke-selektive NSAID: Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. NSAID kan også svække hydrochlorthiazids diuretiske og antihypertensive effekt.

Hos visse patienter med svækket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan administration af aliskiren og hydrochlorthiazid sammen med NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktion, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Anvendelse af Sprimeo HCT og et NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Andre antihypertensiva: Sprimeo HCT's antihypertensive virkning kan øges ved samtidig brug af andre antihypertensiva.

Yderligere information om interaktioner med aliskiren

Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Stoffer, som er undersøgt i kliniske, farmakokinetiske studier af aliskiren, inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hydrochlorthiazid. Der er ikke identificeret interaktioner af klinisk betydning. Dosisjustering for aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.

Interaktioner med P-glykoprotein: I prækliniske forsøg er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og galdeudskillelse. Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i kliniske forsøg. Andre P-gp-induktorer (perikon) kan muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer vævsoptagelsen af et stort udvalg af substrater, og P-gp kan øge koncentrationsforholdet mellem væv og plasma. Derfor kan P-gp-induktorer øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for interaktioner med lægemidler ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

Potente P-gp-hæmmere: Et interaktionsforsøg med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, har vist, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger C_{max} af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og C_{max} af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hæmmere: Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste, anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske forsøg. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere: Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og C_{max} for aliskiren øget med 50 % ved steady state.

Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP): Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med grapefrugtjuice).

Grapefrugtjuice: Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og C_{max} for aliskiren. Indtagelse sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med aliskiren 300 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes en hæmning af organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren, forårsaget af grapefrugtjuice i mave-tarmkanalen. På grund af risiko for terapeutisk svigt bør grapefrugtjuice ikke tages sammen med Sprimeo HCT.

Furosemid: Når aliskiren blev administreret sammen med furosemid, faldt AUC og C_{max} for furosemid med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at monitorere virkningen ved initiering og justering af furosemidbehandling for at undgå potentiel underudnyttelse i kliniske situationer med volumen-overload.

Warfarin: Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Fødeindtag: Måltider med højt fedtindhold har vist at reducere absorptionen af aliskiren betragteligt.

Yderligere information om interaktioner med hydrochlorthiazid

Ved samtidig administration kan følgende lægemidler interagere med thiaziddiuretika:

Lithium: Lithiums nyreclearance nedsættes af thiazider; derfor kan risikoen for lithiumtoksicitet øges med hydrochlorthiazid. Kombinationen af lithium og hydrochlorthiazid anbefales ikke. Hvis denne kombination viser sig at være væsentlig, anbefales nøje monitorering af serumlithiumniveauet under samtidig brug.

Lægemidler som kan forårsage torsades de pointes: På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan forårsage torsades de pointes især Klasse Ia og Klasse III antiarytmika og visse antipsykotika.

Lægemidler der påvirker serumnatrium: Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler.

Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin): Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.

Digoxin og andre digitalisglykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjertearytmier.

D-vitamin og calciumsalte: Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.

Antidiabetika (fx insulin og orale midler): Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika (se pkt. 4.4). Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.

Betablokkere og diazoxid: Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.

Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica: Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet: Antikolinerge midler (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mave-tømningshastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiaziddiuretika.

Amantadin: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

Ionbytterresiner: Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytter således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytter kan dog muligvis minimere interaktionen.

Cytotoksiske midler: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende muskelrelaksantia såsom curarederivater.

Alkohol, barbiturater og narkosemidler: Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtryksnænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.

Methyldopa: Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.

Kontraststoffer med iod: I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres imidlertid med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte, når det anvendes i andet og tredje trimester. Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes ved graviditetsødem, gestational hypertension eller præeklamsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlig effekt på tilstanden.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne situationer hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Der er ikke udført nogen specifikke kliniske undersøgelser med denne kombination, og derfor bør Sprimeo HCT ikke anvendes i 1. trimester af graviditeten eller af kvinder, som planlægger at blive gravide. Sprimeo HCT er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3). Der skal skiftes til en egnet, alternativ behandling før en planlagt graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Sprimeo HCT seponeres så hurtigt som muligt.

Amning

Det vides ikke, om aliskiren udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen.

Brug af Sprimeo HCT frarådes under amning. Hvis Sprimeo HCT anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det er usandsynligt, at Sprimeo HCT påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man imidlertid være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan forekomme svimmelhed eller træthed under antihypertensiv behandling.

4.8 Bivirkninger

Aliskiren/hydrochlorthiazid-kombination

Sprimeo HCT's sikkerhed er blevet evalueret i 9 kliniske forsøg med mere end 3.900 patienter, herunder over 700 behandlet i over 6 måneder og 190 i over 1 år. Incidensen af bivirkninger var ikke forbundet med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Hyppigheden af bivirkninger ved behandling med Sprimeo HCT i doser op til 300 mg/25 mg svarede overordnet til placebos. Bivirkningerne har generelt været milde og forbigående af natur og har kun sjældent krævet ophør af behandlingen. Den mest almindelige bivirkning set for Sprimeo HCT er diarré. Bivirkningerne, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Sprimeo HCT (aliskiren og hydrochlorthiazid), og præsenteret i de respektive afsnit for de individuelle komponenter kan forekomme med Sprimeo HCT.

Hyppigheden af de herunder angivne bivirkninger er defineret ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré

Diarré: Diarré er en dosisrelateret bivirkning af aliskiren. I kontrollerede, kliniske forsøg var incidensen af diarré hos Sprimeo HCT-behandlede patienter 1,3 %, sammenlignet med 1,4 % for aliskiren- eller 1,9 % for hydrochlorthiazidbehandlede patienter.

Serumkalium: I et stort, placebo-kontrolleret, klinisk forsøg opvejede de modsatte virkninger af aliskiren (150 mg eller 300 mg) og hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) mht. serumkalium omtrent hinanden hos mange patienter. Hos andre patienter kan den ene eller den anden virkning være dominerende. Der bør udføres regelmæssige bestemmelser af serumkalium med passende intervaller for at opfange mulig elektrolytubalance hos patienter, der er i risikozonen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Yderligere oplysninger om individuelle komponenter

Andre bivirkninger, der tidligere er blevet indberettet for en af de individuelle komponenter, kan forekomme med Sprimeo HCT, selvom de ikke er blevet observeret i kliniske forsøg.

Aliskiren

Behandling med Aliskiren op til 300 mg resulterede i en generel incidens af bivirkninger, der svarede til placebo. Bivirkningerne var generelt milde og forbigående, og det har kun sjældent været nødvendigt at seponere behandlingen. Den mest almindelige bivirkning er diarré.

De kendte bivirkninger ved aliskiren er præsenteret i tabellen herunder ved brug af de samme konventioner, som tidligere er beskrevet for faste kombinationer.

Nervesystemet	
Almindelig:	Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig:	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré
Immunsystemet	
Sjælden:	Overfølsomhedsreaktioner
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig:	Udslæt, svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden
Sjælden:	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Artralgi
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig:	Perifert ødem
Undersøgelser	
Almindelig:	Hyperkalæmi
Sjælden:	Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi
Sjælden:	Stigning i blodkreatinin

Angioødem og overfølsomhedsreaktioner er forekommet under behandling med aliskiren. I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner efter markedsføring.

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også med andre stoffer, som virker på renin-angiotensin-systemet, f.eks. ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Kombination af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Ved erfaringer fra efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4). Der har også været rapportering af periferet ødem, stigning i blodkreatinin og svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret i stor udstrækning i mange år, ofte i højere dosis end indholdet i Sprimeo HCT. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter behandlet med thiazid-diuretika alene, inklusive hydrochlorthiazid:

Blod og lymfesystem	
Sjælden:	Trombocytopeni, sommetider med purpura
Meget sjælden:	Agranulocytose, knoglemarvsdepression, hæmolytisk anæmi, leukopeni
Ikke kendt:	Aplastisk anæmi
Immunsystemet	
Meget sjælden:	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Hypokaliæmi
Almindelig:	Hyperurikæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi
Sjælden:	Hyperkalcæmi, hyperglykæmi, forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
Meget sjælden:	Hypokloræmisk alkalose
Psyriske forstyrrelser	
Sjælden:	Depression, søvnforstyrrelser
Nervesystemet	
Sjælden:	Svimmelhed, hovedpine, paræstesi
Øjne	
Sjælden:	Nedsat syn
Ikke kendt:	Akut lukketvinklet glaukom
Hjerte	
Sjælden:	Hjertearytmier
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget sjælden:	<i>Respiratorisk distress</i> (herunder pneumonitis og lungeødem)
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Nedsat appetit, let kvalme og opkastning
Sjælden:	Abdominalt ubehag, obstipation, diarré
Meget sjælden:	Pankreatitis
Lever og galdeveje	
Sjælden:	Intrahepatisk kolestase, gulsot
Hud og subkutane væv	
Almindelig:	Urticaria og andre former for udslæt
Sjælden:	Lysfølsomhedsreaktioner
Meget sjælden:	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, nekrotiserende vaskulitis og toksisk epidermal nekrolyse
Ikke kendt:	Erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke kendt:	Muskelspasmer
Nyrer og urinveje	
Ikke kendt:	Renal dysfunktion, akut nyresvigt
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig:	Impotens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke kendt:	Asteni, pyreksi
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Stigning i kolesterol og triglycerider
Sjælden:	Glukosuri

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering med Sprimeo HCT. De mest sandsynlige manifestationer af overdosering vil være hypotension relateret til aliskirens antihypertensive virkning.

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloriæmi, hyponatriæmi) og dehydrering, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan resultere i muskelspasmer og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalis glykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler. Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, bør der iværksættes støttende behandling.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD), var $\text{clearance}_{\text{dialyse}}$ af aliskiren lav ($< 2\%$ oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overeksponering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Reninhæmmer (aliskiren) kombinationer med diuretika (hydrochlorthiazid), ATC-kode: C09XA52

Sprimeo HCT kombinerer to antihypertensive komponenter til kontrol af blodtryk hos patienter med essentiel hypertension: Aliskiren tilhører klassen af direkte reninhæmmere og hydrochlorthiazid tilhører klassen af thiaziddiuretika. Kombinationen af disse stoffer, som har en supplerende virkningsmekanisme, giver en yderligere antihypertensiv virkning og reducerer blodtrykket i større grad end begge komponenter alene.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent, selektiv og direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre stoffer, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II receptorblokkere (ARB)), forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive stoffer. Den kliniske betydning af effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlig virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300 mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksænkende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling (12 måneder) og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet.

Studier med kombinationsbehandling er tilgængelige, hvor aliskiren blev kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var effektive og veltolererede.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryks-sænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basisniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73m}^2$) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. Præliminære resultater fra studiet indikerede en hazard ratio for det primære endepunkt på 1,09 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 0,97-1,22, 2-sidet $p=0,17$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af alvorlige hændelser ved aliskiren sammenlignet med placebo; nyrekomplikationer (4,7 % vs. 3,3 %), hyperkaliæmi (36,9 % vs. 27,1 %), hypotension (18,4 % vs. 14,6 %) og apopleksi (2,7 % vs. 2,0 %). Forekomsten af ikke-letal apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretikas virkningspunkt er primært i nyrens tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i renal cortex som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiaziders virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻ symporteren ved at konkurrere om Cl⁻ bindingsstedet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: ved direkte at øge natrium- og kloridudskillelse i omtrent lige omfang og indirekte ved, at denne diuretiske virkning reducerer plasmavolumen med efterfølgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og urinkaliumtab samt en reduktion i serumkalium.

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Mere end 3.900 hypertensive patienter har fået Sprimeo HCT en gang dagligt i kliniske forsøg.

Hos hypertensive patienter gav administration af Sprimeo HCT én gang dagligt dosis-afhængige reduktioner i både systolisk og diastolisk blodtryk, som blev vedligeholdt i hele 24-timers dosisintervallet. Den antihypertensive virkning viser sig inden for 1 uge, og den maksimale virkning ses generelt efter 4 uger. Den blodtryksænkende virkning blev opretholdt ved langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Den antihypertensive virkning af en enkelt dosis af kombinationen varede ved i 24 timer. Ved ophør af aliskirenbehandlingen (aliskiren med eller uden tillæg af hydrochlorthiazid) vendte blodtrykket gradvist tilbage til udgangspunktet (over 3-4 uger) uden tegn på reboundeffekt.

Sprimeo HCT blev undersøgt i et placebokontrolleret forsøg, som inkluderede 2.762 hypertensive patienter med diastolisk blodtryk ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (middel baselineblodtryk på 153,6/99,2 mmHg). I dette studie viste Sprimeo HCT i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg dosisafhængige blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) fra henholdsvis 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, sammenlignet med 7,5/6,9 mmHg for placebo. De større blodtryksreduktioner med disse kombinationsdoser var også signifikant større end de respektive doser af aliskiren og hydrochlorthiazid, når disse blev anvendt alene. Kombinationen af aliskiren og hydrochlorthiazid neutraliserede den reaktive øgning af PRA forårsaget af hydrochlorthiazid.

Ved administration til hypertensive patienter med markant forhøjet blodtryk (systolisk blodtryk ≥ 160 mmHg og/eller diastolisk blodtryk ≥ 100 mmHg), viste Sprimeo HCT i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg, der blev givet uden optitrering fra monoterapi, signifikant større og hurtigere systolisk/diastolisk blodtrykskontrol ($< 140/90$ mmHg) sammenlignet med de respektive monoterapier. I denne population gav Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg en dosisafhængig systolisk/diastolisk blodtryksreduktion fra 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, som var signifikant overlegen i forhold til de respektive monoterapier. Sikkerheden af kombinationsbehandlingen svarede til de respektive monoterapier uanset alvorligheden af hypertension eller af tilstedeværelsen eller fraværet af yderligere kardiovaskulær risiko. Hypotension og relaterede bivirkninger var ualmindelige med kombinationsbehandlingen og uden øget incidens hos ældre patienter.

I et studie med 880 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med aliskiren 300 mg, viste kombinationen af aliskiren/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 15,8/11,0 mmHg, hvilket var signifikant større end for aliskiren 300 mg monoterapi. I et studie med 722 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med hydrochlorthiazid 25 mg, viste kombinationen af aliskiren/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 16,78/10,7 mmHg, hvilket var signifikant større end for hydrochlorthiazid 25 mg monoterapi.

I et andet klinisk forsøg blev Sprimeo HCT's virkning og sikkerhed ligeledes vurderet i 489 overvægtige, hypertensive patienter, der ikke responderede på hydrochlorthiazid 25 mg (baseline systolisk/diastolisk blodtryk 149,4/96,8 mmHg). I denne population, der er svær at behandle, gav Sprimeo HCT en blodtryksreduktion (systolisk/diastolisk) på 15,8/11,9 mmHg sammenlignet med 15,4/11,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid, 13,6/10,3 mmHg for amlodipin/hydrochlorthiazid og 8,6/7,9 mmHg for hydrochlorthiazid monoterapi med samme sikkerhedsprofil som for hydrochlorthiazid monoterapi.

I et studie med 183 randomiserede patienter med svær hypertension (middel diastolisk blodtryk i siddende stilling ≥ 105 og < 120 mmHg) blev det vist, at et aliskiren-baseret behandlingsregime med valgfrit tillæg af 25 mg hydrochlorthiazid er sikkert og effektivt til reduktion af blodtrykket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Steady state-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og steady state-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres langt ind i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Metabolisering og udskillelse

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i feces (oral radioaktiv dosisgenfinding = 91 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren øgedes lidt mere end proportionalt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en $\sim 2,3$ og $2,6$ gange stigning i respektive AUC og $C_{\max}$. Den mekanisme, der er årsag til afvigelsen fra dosisproportionalitet, er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportørerne på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesvej.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis absorberes hydrochlorthiazid hurtigt ($T_{\max}$ omkring 2 timer). Stigning i middel-AUC er lineær og proportional med dosis i det terapeutiske område.

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen er 4-8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter ca. 3 gange mere end niveauet i plasma.

Biotransformation og elimination

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsageligt uændret. Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumulationen er minimal ved daglig dosering. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Efter oral indgivelse af Sprimeo HCT-tabletter er tiden for middel peak-plasmakonzentrationen under 1 time for aliskiren og 2,5 timer for hydrochlorthiazid.

Hastigheden og omfanget af absorptionen af Sprimeo HCT svarer til biotilgængeligheden for aliskiren og hydrochlorthiazid, når det indgives som individuelle monoterapier. Den påvirkning fra mad der blev observeret for Sprimeo HCT, svarede til den virkning, som ses for de individuelle monoterapier.

Karakteristika hos patienter

Sprimeo HCT har vist sig effektiv som antihypertensiv behandling en gang daglig til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til moderat leversygdom. Justering af initialdosen af Sprimeo HCT er derfor ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data om patienter med stærkt nedsat leverfunktion og behandling med Sprimeo HCT. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration og AUC-værdi for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Sprimeo HCT er kontraindiceret hos patienter med anuri eller stærkt nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og samtidig brug af Sprimeo HCT og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadium (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste meget minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Der kræves ingen justering af initialdosen hos ældre patienter. Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige.

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologistudier med aliskiren afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under toksicitetsstudier med gentagne doser i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren. Intet karcinogent potentiale blev observeret i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Aliskiren havde ikke noget mutagen potentiale, embryo-føtal toksicitet eller teratogenicitet. Fertilitet, prænatal og postnatal udvikling var upåvirket hos rotter.

Prækliniske evalueringer, der støtter administrationen af hydrochlorthiazid til mennesker, omfattede *in vitro*- genotoksicitetsanalyser og reproduktionstoksicitets- og carcinogenicitetsstudier af gnavere. Omfattende kliniske data er tilgængelige for hydrochlorthiazid, og disse er afspejlet i de relevante afsnit.

De observerede resultater i 2-ugers og 13-ugers toksicitetsstudier er i overensstemmelse med de resultater, som tidligere er observeret for aliskiren og hydrochlorthiazid monoterapi. Der var ingen nye eller uventede resultater, der har relevans for human brug. Der er observeret øget cellulær vakuøledannelse i binyrens zona glomerulosa i 13-ugers toksicitetsstudiet hos rotter. Resultaterne blev observeret hos dyr behandlet med hydrochlorthiazid, men ikke hos dyr, som fik aliskiren alene eller vehikel. Der er intet bevis for, at disse resultater var forøget i aliskiren/hydrochlorthiazid-kombinationen, da de kun var synlige i minimal sværhedsgrad hos alle dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Crospovidon
Laktosemonohydrat
Hvedestivelse
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Talcum

Filmovertræk:

Talcum
Hypromellose
Macrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

24 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu-blisterpakninger af PA/Alu/PVC:
Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.
Multipakninger med 90, 98 eller 280 tabletter.

Alu-blisterpakninger af PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE):
Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.
Enkeltpakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 56 x 1 tabletter.
Multipakninger med 280 tabletter.
Multipakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 98 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/001-020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

23.06.2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer: Hver tablet indeholder 50 mg laktosemonohydrat og 49 mg hvedestivelse.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Svagt gul, udadbuget, oval, filmovertrukken tablet, præget med "CLL" på den ene side og "NVR" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne.

Sprimeo HCT er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren eller hydrochlorthiazid anvendt alene.

Sprimeo HCT er indiceret som erstatningsterapi hos patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren og hydrochlorthiazid, givet samtidigt, på samme dosisniveau som i kombinationen.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af Sprimeo HCT er en tablet pr. dag. Sprimeo HCT bør tages sammen med et let måltid mad én gang dagligt, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugtjuice må ikke tages sammen med Sprimeo HCT.

Den antihypertensive effekt er normalt til stede inden for 1 uge og den maksimale effekt ses generelt inden for 4 uger.

Dosering til patienter, der ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren eller hydrochlorthiazid monoterapi

Det anbefales at foretage individuel dosistitrering med de enkelte komponenter, inden der skiftes til den faste kombination. Når det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren 150 mg eller hydrochlorthiazid 25 mg anvendt alene eller med Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Hvis blodtrykket ikke er under kontrol efter 2-4 ugers behandling kan dosis titreres op til en maksimal daglig dosis på 300 mg/25 mg Sprimeo HCT. Dosis bør være individuel og tilpasses patientens kliniske respons.

Dosering ved erstatningsterapi

Patienter, som får aliskiren og hydrochlorthiazid fra hver sin tablet, kan for nemhedens skyld skifte til Sprimeo HCT med den samme dosis af hver komponent.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret til patienter med anuri og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig brug af Sprimeo HCT og angiotensin-II-receptorblokkere (ARB) eller angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ældre patienter (over 65 år)

Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Sprimeo HCT bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1) eller over for andre sulfonamidderivater.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hyperkalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Brug af aliskiren sammen med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein- (P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (f.eks. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Anvendelse af aliskiren sammen med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, syncope, apopleksi, hyperkaliæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved kombination af aliskiren med en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker (ARB) frarådes.

Anvendelse af aliskiren i kombination med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Hjertesvigt

Aliskiren bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært hjertesvigt (New York Heart Association (NYHA) klasse III-IV). Sprimeo HCT skal anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt pga. begrænsede kliniske effekt- og sikkerhedsdata.

Angioødem

Som ved andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Patienter med angioødem i anamnesen kan have forøget risiko for at få angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren udskrives til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis angioødem opstår, skal Sprimeo HCT seponeres med det samme, og der skal gives relevant behandling og monitorering indtil komplet og vedvarende resolution af tegn og symptomer indtræffer. Hvis tunge, glottis og svælg er påvirket, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde åbne luftveje.

Patienter med væske- og/eller natriummangel

Der kan opstå symptomatisk hypotension efter indledning af behandling med Sprimeo HCT hos patienter med væske- og/eller natriummangel, som fx patienter, der får høje doser diuretika. Sprimeo HCT bør kun bruges efter korrektion af eventuel eksisterende væske- eller natriummangel.

Elektrolytforstyrrelser

Behandling med Sprimeo HCT bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidig forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage hypokaliæmi og forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Thiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med tilstande, som indebærer øget kaliumtab, fx nefropatier, der giver salttab, og præ-renal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis hypokaliæmi opstår under behandling med hydrochlorthiazid, bør Sprimeo HCT seponeres, indtil kaliumbalancen er genoprettet og stabil. Selvom hypokaliæmi kan udvikle sig ved brug af thiaziddiuretika, kan samtidig behandling med aliskiren muligvis reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, hos patienter, der oplever kraftig diurese, hos patienter, der har mangelfuld oral indtagelse af elektrolytter, og hos patienter, der samtidig modtager behandling med kortikosteroider eller adrenocorticotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Omvendt er der efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og forværre allerede eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med Sprimeo HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Der er ingen dokumentation for, at Sprimeo HCT vil reducere eller forhindre diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt mildt og kræver sædvanligvis ingen behandling.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitoreres regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Sprimeo HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Sprimeo HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller anuri (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Der er ingen erfaring med brug af Sprimeo HCT til patienter, der for nylig har fået foretaget en nyretransplantation.

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet skal der udvises forsigtighed, når aliskiren gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion, som hypovolæmi (f.eks. pga. blodtab, alvorlig og vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut nyresvigt, som er reversibel ved behandlingsophør, er rapporteret efter markedsføring hos risikopatienter som fik aliskiren. I tilfælde af, at der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Nedsat leverfunktion

Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, eftersom små ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan fremkalde hepatisk coma. Justering af den første dosis er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data fra brug af Sprimeo HCT hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion. På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Der er ingen klinisk erfaring med Sprimeo HCT til patienter med nedsat leverfunktion.

Moderate P-gp-hæmmere

Samtidig administration af 300 mg aliskiren og 200 mg ketoconazol eller 240 mg verapamil resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med moderate P-gp-hæmmere som ketoconazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Nyrearteriestenose og renovaskulær hypertension

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Sprimeo HCT til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller brug af Sprimeo HCT hos patienter med en nyre. Der er dog, ligesom for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt skal behandlingen afbrydes.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumværdier af kolesterol, triglycerider og urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin eller orale antidiabetika være påkrævet. Samtidig brug af Sprimeo HCT og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi (se pkt. 4.3). Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Sprimeo HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med Sprimeo HCT, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje promte medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Generelt

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré bør behandling med Sprimeo HCT stoppes.

Som ved alle antihypertensiva kan en for stor reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom føre til myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme, men ses hyppigst hos patienter med allergi eller astma.

Hjælpstoffer

Sprimeo HCT indeholder laktose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Sprimeo HCT indeholder hvedestivelse. Patienter med kronisk fedtdiarré (cøliaki) kan tage denne medicin. Patienter med hvedeallergi (bortset fra cøliaki) bør ikke tage denne medicin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Sprimeo HCT

Lægemidler, som påvirker serumkalium: Hydrochlorthiazids kaliumudtømmende virkning dæmpes ved aliskirens kaliumbesparende virkning. Denne virkning af hydrochlorthiazid på serumkalium ville imidlertid forventes at blive gjort mere virkningsfuld af andre lægemidler forbundet med kaliumtab og hypokaliæmi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, afføringsmidler, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin, salicylsyrederivater). Omvendt kan samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser: Regelmæssig overvågning af serumkalium anbefales, når Sprimeo HCT administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalis glykosider, antiarytmika).

Non-steroidale-anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre og ikke-selektive NSAID: Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. NSAID kan også svække hydrochlorthiazids diuretiske og antihypertensive effekt.

Hos visse patienter med svækket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan administration af aliskiren og hydrochlorthiazid sammen med NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktion, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Anvendelse af Sprimeo HCT og et NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Andre antihypertensiva: Sprimeo HCT's antihypertensive virkning kan øges ved samtidig brug af andre antihypertensiva.

Yderligere information om interaktioner med aliskiren

Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Stoffer, som er undersøgt i kliniske, farmakokinetiske studier af aliskiren, inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hydrochlorthiazid. Der er ikke identificeret interaktioner af klinisk betydning. Dosisjustering for aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.

Interaktioner med P-glykoprotein: I prækliniske forsøg er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og galdeudskillelse. Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i kliniske forsøg. Andre P-gp-induktorer (perikon) kan muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer vævsoptagelsen af et stort udvalg af substrater, og P-gp kan øge koncentrationsforholdet mellem væv og plasma. Derfor kan P-gp-induktorer øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for interaktioner med lægemidler ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

Potente P-gp-hæmmere: Et interaktionsforsøg med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, har vist, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger $C_{\max}$ af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og $C_{\max}$ af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hæmmere: Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste, anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske forsøg. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere: Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og $C_{\max}$ for aliskiren øget med 50 % ved steady state.

Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP): Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med grapefrugtjuice).

Grapefrugtjuice: Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og $C_{\max}$ for aliskiren. Indtagelse sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med aliskiren 300 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes en hæmning af organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren, forårsaget af grapefrugtjuice i mave-tarmkanalen. På grund af risiko for terapeutisk svigt bør grapefrugtjuice ikke tages sammen med Sprimeo HCT.

Furosemid: Når aliskiren blev administreret sammen med furosemid, faldt AUC og $C_{\max}$ for furosemid med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at monitorere virkningen ved initiering og justering af furosemidbehandling for at undgå potentiel underudnyttelse i kliniske situationer med volumen-overload.

Warfarin: Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Fødeindtag: Måltider med højt fedtindhold har vist at reducere absorptionen af aliskiren betragteligt.

Yderligere information om interaktioner med hydrochlorthiazid

Ved samtidig administration kan følgende lægemidler interagere med thiaziddiuretika:

Lithium: Lithiums nyreclearance nedsættes af thiazider; derfor kan risikoen for lithiumtoksicitet øges med hydrochlorthiazid. Kombinationen af lithium og hydrochlorthiazid anbefales ikke. Hvis denne kombination viser sig at være væsentlig, anbefales nøje monitorering af serumlithiumniveauet under samtidig brug.

Lægemidler som kan forårsage torsades de pointes: På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan forårsage torsades de pointes især Klasse Ia og Klasse III antiarytmika og visse antipsykotika.

Lægemidler der påvirker serumnatrium: Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler.

Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin): Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.

Digoxin og andre digitalisglykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjertearytmier.

D-vitamin og calciumsalte: Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.

Antidiabetika (fx insulin og orale midler): Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika (se pkt. 4.4). Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.

Betablokkere og diazoxid: Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.

Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica: Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet: Antikolinerge midler (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mave-tarmhastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiaziddiuretika.

Amantadin: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

Ionbytteresiner: Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytter således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytter kan dog muligvis minimere interaktionen.

Cytotoksiske midler: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende muskelrelaksantia såsom curarederivater.

Alkohol, barbiturater og narkosemidler: Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtrykssænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.

Methyldopa: Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.

Kontraststoffer med iod: I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres imidlertid med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte, når det anvendes i andet og tredje trimester. Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes ved graviditetsødem, gestational hypertension eller præeklampsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlig effekt på tilstanden.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne situationer hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Der er ikke udført nogen specifikke kliniske undersøgelser med denne kombination, og derfor bør Sprimeo HCT ikke anvendes i 1. trimester af graviditeten eller af kvinder, som planlægger at blive gravide. Sprimeo HCT er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3). Der skal skiftes til en egnet, alternativ behandling før en planlagt graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Sprimeo HCT seponeres så hurtigt som muligt.

Amning

Det vides ikke, om aliskiren udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen.

Brug af Sprimeo HCT frarådes under amning. Hvis Sprimeo HCT anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det er usandsynligt, at Sprimeo HCT påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man imidlertid være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan forekomme svimmelhed eller træthed under antihypertensiv behandling.

4.8 Bivirkninger

Aliskiren/hydrochlorthiazid-kombination

Sprimeo HCT's sikkerhed er blevet evalueret i 9 kliniske forsøg med mere end 3.900 patienter, herunder over 700 behandlet i over 6 måneder og 190 i over 1 år. Incidensen af bivirkninger var ikke forbundet med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Hyppigheden af bivirkninger ved behandling med Sprimeo HCT i doser op til 300 mg/25 mg svarede overordnet til placebos. Bivirkningerne har generelt været milde og forbigående af natur og har kun sjældent krævet ophør af behandlingen. Den mest almindelige bivirkning set for Sprimeo HCT er diarré. Bivirkningerne, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Sprimeo HCT (aliskiren og hydrochlorthiazid), og præsenteret i de respektive afsnit for de individuelle komponenter kan forekomme med Sprimeo HCT.

Hyppigheden af de herunder angivne bivirkninger er defineret ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré

Diarré: Diarré er en dosisrelateret bivirkning af aliskiren. I kontrollerede, kliniske forsøg var incidensen af diarré hos Sprimeo HCT-behandlede patienter 1,3 %, sammenlignet med 1,4 % for aliskiren- eller 1,9 % for hydrochlorthiazidbehandlede patienter.

Serumkalium: I et stort, placebo-kontrolleret, klinisk forsøg opvejede de modsatte virkninger af aliskiren (150 mg eller 300 mg) og hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) mht. serumkalium omtrent hinanden hos mange patienter. Hos andre patienter kan den ene eller den anden virkning være dominerende. Der bør udføres regelmæssige bestemmelser af serumkalium med passende intervaller for at opfange mulig elektrolytubalance hos patienter, der er i risikozonen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Yderligere oplysninger om individuelle komponenter

Andre bivirkninger, der tidligere er blevet indberettet for en af de individuelle komponenter, kan forekomme med Sprimeo HCT, selvom de ikke er blevet observeret i kliniske forsøg.

Aliskiren

Behandling med Aliskiren op til 300 mg resulterede i en generel incidens af bivirkninger, der svarede til placebo. Bivirkningerne var generelt milde og forbigående, og det har kun sjældent været nødvendigt at seponere behandlingen. Den mest almindelige bivirkning er diarré.

De kendte bivirkninger ved aliskiren er præsenteret i tabellen herunder ved brug af de samme konventioner, som tidligere er beskrevet for faste kombinationer.

Nervesystemet	
Almindelig:	Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig:	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré
Immunsystemet	
Sjælden:	Overfølsomhedsreaktioner
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig:	Udslæt, svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden
Sjælden:	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Artralgi
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig:	Perifert ødem
Undersøgelser	
Almindelig:	Hyperkalæmi
Sjælden:	Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi
Sjælden:	Stigning i blodkreatinin

Angioødem og overfølsomhedsreaktioner er forekommet under behandling med aliskiren. I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner efter markedsføring.

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også med andre stoffer, som virker på renin-angiotensin-systemet, f.eks. ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Kombination af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Ved erfaringer fra efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4). Der har også været rapportering af periferet ødem, stigning i blodkreatinin og svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret i stor udstrækning i mange år, ofte i højere dosis end indholdet i Sprimeo HCT. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter behandlet med thiazid-diuretika alene, inklusive hydrochlorthiazid:

Blod og lymfesystem	
Sjælden:	Trombocytopeni, sommetider med purpura
Meget sjælden:	Agranulocytose, knoglemarvsdepression, hæmolytisk anæmi, leukopeni
Ikke kendt:	Aplastisk anæmi
Immunsystemet	
Meget sjælden:	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Hypokaliæmi
Almindelig:	Hyperurikæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi
Sjælden:	Hyperkalcæmi, hyperglykæmi, forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
Meget sjælden:	Hypokloræmisk alkalose
Psyriske forstyrrelser	
Sjælden:	Depression, søvnforstyrrelser
Nervesystemet	
Sjælden:	Svimmelhed, hovedpine, paræstesi
Øjne	
Sjælden:	Nedsat syn
Ikke kendt:	Akut lukketvinklet glaukom
Hjerte	
Sjælden:	Hjertearytmier
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget sjælden:	<i>Respiratorisk distress</i> (herunder pneumonitis og lungeødem)
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Nedsat appetit, let kvalme og opkastning
Sjælden:	Abdominalt ubehag, obstipation, diarré
Meget sjælden:	Pankreatitis
Lever og galdeveje	
Sjælden:	Intrahepatisk kolestase, gulsot
Hud og subkutane væv	
Almindelig:	Urticaria og andre former for udslæt
Sjælden:	Lysfølsomhedsreaktioner
Meget sjælden:	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, nekrotiserende vaskulitis og toksisk epidermal nekrolyse
Ikke kendt:	Erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke kendt:	Muskelspasmer
Nyrer og urinveje	
Ikke kendt:	Renal dysfunktion, akut nyresvigt
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig:	Impotens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke kendt:	Asteni, pyreksi
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Stigning i kolesterol og triglycerider
Sjælden:	Glukosuri

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering med Primeo HCT. De mest sandsynlige manifestationer af overdosering vil være hypotension relateret til aliskirens antihypertensive virkning.

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloriæmi, hyponatriæmi) og dehydrering, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan resultere i muskelspasmer og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalis glykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler. Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, bør der iværksættes støttende behandling.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD), var $\text{clearance}_{\text{dialyse}}$ af aliskiren lav ($< 2\%$ oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overeksponering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Reninhæmmer (aliskiren) kombinationer med diuretika (hydrochlorthiazid), ATC-kode: C09XA52

Primeo HCT kombinerer to antihypertensive komponenter til kontrol af blodtryk hos patienter med essentiel hypertension: Aliskiren tilhører klassen af direkte reninhæmmere og hydrochlorthiazid tilhører klassen af thiaziddiuretika. Kombinationen af disse stoffer, som har en supplerende virkningsmekanisme, giver en yderligere antihypertensiv virkning og reducerer blodtrykket i større grad end begge komponenter alene.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent, selektiv og direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre stoffer, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II receptorblokkere (ARB)), forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive stoffer. Den kliniske betydning af effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlig virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300 mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksænkende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling (12 måneder) og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet.

Studier med kombinationsbehandling er tilgængelige, hvor aliskiren blev kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var effektive og veltolererede.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryks-sænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basisniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $GFR < 60$ ml/min./1,73m²) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. Præliminære resultater fra studiet indikerede en hazard ratio for det primære endepunkt på 1,09 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 0,97-1,22, 2-sidet $p=0,17$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af alvorlige hændelser ved aliskiren sammenlignet med placebo; nyrekomplikationer (4,7 % vs. 3,3 %), hyperkaliæmi (36,9 % vs. 27,1 %), hypotension (18,4 % vs. 14,6 %) og apopleksi (2,7 % vs. 2,0 %). Forekomsten af ikke-letal apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretikas virkningspunkt er primært i nyrens tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i renal cortex som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiaziders virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻ symporteren ved at konkurrere om Cl⁻ bindingsstedet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: ved direkte at øge natrium- og kloridudskillelse i omtrent lige omfang og indirekte ved, at denne diuretiske virkning reducerer plasmavolumen med efterfølgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og urinkaliumtab samt en reduktion i serumkalium.

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Mere end 3.900 hypertensive patienter har fået Sprimeo HCT en gang dagligt i kliniske forsøg.

Hos hypertensive patienter gav administration af Sprimeo HCT én gang dagligt dosis-afhængige reduktioner i både systolisk og diastolisk blodtryk, som blev vedligeholdt i hele 24-timers dosisintervallet. Den antihypertensive virkning viser sig inden for 1 uge, og den maksimale virkning ses generelt efter 4 uger. Den blodtryksænkende virkning blev opretholdt ved langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Den antihypertensive virkning af en enkelt dosis af kombinationen varede ved i 24 timer. Ved ophør af aliskirenbehandlingen (aliskiren med eller uden tillæg af hydrochlorthiazid) vendte blodtrykket gradvist tilbage til udgangspunktet (over 3-4 uger) uden tegn på reboundeffekt.

Sprimeo HCT blev undersøgt i et placebokontrolleret forsøg, som inkluderede 2.762 hypertensive patienter med diastolisk blodtryk ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (middel baselineblodtryk på 153,6/99,2 mmHg). I dette studie viste Sprimeo HCT i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg dosisafhængige blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) fra henholdsvis 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, sammenlignet med 7,5/6,9 mmHg for placebo. De større blodtryksreduktioner med disse kombinationsdoser var også signifikant større end de respektive doser af aliskiren og hydrochlorthiazid, når disse blev anvendt alene. Kombinationen af aliskiren og hydrochlorthiazid neutraliserede den reaktive øgning af PRA forårsaget af hydrochlorthiazid.

Ved administration til hypertensive patienter med markant forhøjet blodtryk (systolisk blodtryk ≥ 160 mmHg og/eller diastolisk blodtryk ≥ 100 mmHg), viste Sprimeo HCT i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg, der blev givet uden optitrering fra monoterapi, signifikant større og hurtigere systolisk/diastolisk blodtrykskontrol ($< 140/90$ mmHg) sammenlignet med de respektive monoterapier. I denne population gav Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg en dosisafhængig systolisk/diastolisk blodtryksreduktion fra 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, som var signifikant overlegen i forhold til de respektive monoterapier. Sikkerheden af kombinationsbehandlingen svarede til de respektive monoterapier uanset alvorligheden af hypertension eller af tilstedeværelsen eller fraværet af yderligere kardiovaskulær risiko. Hypotension og relaterede bivirkninger var ualmindelige med kombinationsbehandlingen og uden øget incidens hos ældre patienter.

I et studie med 880 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med aliskiren 300 mg, viste kombinationen af aliskiren/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 15,8/11,0 mmHg, hvilket var signifikant større end for aliskiren 300 mg monoterapi. I et studie med 722 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med hydrochlorthiazid 25 mg, viste kombinationen af aliskiren/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 16,78/10,7 mmHg, hvilket var signifikant større end for hydrochlorthiazid 25 mg monoterapi.

I et andet klinisk forsøg blev Sprimeo HCT's virkning og sikkerhed ligeledes vurderet i 489 overvægtige, hypertensive patienter, der ikke responderede på hydrochlorthiazid 25 mg (baseline systolisk/diastolisk blodtryk 149,4/96,8 mmHg). I denne population, der er svær at behandle, gav Sprimeo HCT en blodtryksreduktion (systolisk/diastolisk) på 15,8/11,9 mmHg sammenlignet med 15,4/11,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid, 13,6/10,3 mmHg for amlodipin/hydrochlorthiazid og 8,6/7,9 mmHg for hydrochlorthiazid monoterapi med samme sikkerhedsprofil som for hydrochlorthiazid monoterapi.

I et studie med 183 randomiserede patienter med svær hypertension (middel diastolisk blodtryk i siddende stilling ≥ 105 og < 120 mmHg) blev det vist, at et aliskiren-baseret behandlingsregime med valgfrit tillæg af 25 mg hydrochlorthiazid er sikkert og effektivt til reduktion af blodtrykket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Steady state-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og steady state-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres langt ind i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Metabolisering og udskillelse

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (oral radioaktiv dosisgenfinding = 91 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren øgedes lidt mere end proportionalt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en $\sim 2,3$ og $2,6$ gange stigning i respektive AUC og $C_{\max}$. Den mekanisme, der er årsag til afvigelsen fra dosisproportionalitet, er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportørerne på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesvej.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis absorberes hydrochlorthiazid hurtigt ($T_{\max}$ omkring 2 timer). Stigning i middel-AUC er lineær og proportional med dosis i det terapeutiske område.

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen er 4-8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter ca. 3 gange mere end niveauet i plasma.

Biotransformation og elimination

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsageligt uændret. Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumulationen er minimal ved daglig dosering. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Efter oral indgivelse af Sprimeo HCT-tabletter er tiden for middel peak-plasmakonzentrationen under 1 time for aliskiren og 2,5 timer for hydrochlorthiazid.

Hastigheden og omfanget af absorptionen af Sprimeo HCT svarer til biotilgængeligheden for aliskiren og hydrochlorthiazid, når det indgives som individuelle monoterapier. Den påvirkning fra mad der blev observeret for Sprimeo HCT, svarede til den virkning, som ses for de individuelle monoterapier.

Karakteristika hos patienter

Sprimeo HCT har vist sig effektiv som antihypertensiv behandling en gang daglig til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til moderat leversygdom. Justering af initialdosen af Sprimeo HCT er derfor ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data om patienter med stærkt nedsat leverfunktion og behandling med Sprimeo HCT. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration og AUC-værdi for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Sprimeo HCT er kontraindiceret hos patienter med anuri eller stærkt nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og samtidig brug af Sprimeo HCT og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadium (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste meget minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Der kræves ingen justering af initialdosen hos ældre patienter. Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige.

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologistudier med aliskiren afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under toksicitetsstudier med gentagne doser i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren. Intet karcinogent potentiale blev observeret i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Aliskiren havde ikke noget mutagen potentiale, embryo-føtal toksicitet eller teratogenicitet. Fertilitet, prænatal og postnatal udvikling var upåvirket hos rotter.

Prækliniske evalueringer, der støtter administrationen af hydrochlorthiazid til mennesker, omfattede *in vitro*- genotoksicitetsanalyser og reproduktionstoksicitets- og carcinogenicitetsstudier af gnavere. Omfattende kliniske data er tilgængelige for hydrochlorthiazid, og disse er afspejlet i de relevante afsnit.

De observerede resultater i 2-ugers og 13-ugers toksicitetsstudier er i overensstemmelse med de resultater, som tidligere er observeret for aliskiren og hydrochlorthiazid monoterapi. Der var ingen nye eller uventede resultater, der har relevans for human brug. Der er observeret øget cellulær vakuolendannelse i binyrens zona glomerulosa i 13-ugers toksicitetsstudiet hos rotter. Resultaterne blev observeret hos dyr behandlet med hydrochlorthiazid, men ikke hos dyr, som fik aliskiren alene eller vehikel. Der er intet bevis for, at disse resultater var forøget i aliskiren/hydrochlorthiazid-kombinationen, da de kun var synlige i minimal sværhedsgrad hos alle dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Crospovidon
Laktosemonohydrat
Hvedestivelse
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Talcum

Filmovertræk:

Talcum
Hypromellose
Macrogol
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

24 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu-blisterpakninger af PA/Alu/PVC:
Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.
Multipakninger med 90, 98 eller 280 tabletter.

Alu-blisterpakninger af PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE):
Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.
Enkeltpakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 56 x 1 tabletter.
Multipakninger med 280 tabletter.
Multipakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 98 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/021-040

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

23.06.2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer: Hver tablet indeholder 25 mg laktosemonohydrat og 24,5 mg hvedestivelse.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukket tablet

Violet-hvid, udadbuet, oval, filmoverttrukken tablet, præget med "CVT" på den ene side og "NVR" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne.

Sprimeo HCT er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren eller hydrochlorthiazid anvendt alene.

Sprimeo HCT er indiceret som erstatningsterapi hos patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren og hydrochlorthiazid, givet samtidigt, på samme dosisniveau som i kombinationen.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af Sprimeo HCT er en tablet pr. dag. Sprimeo HCT bør tages sammen med et let måltid mad én gang dagligt, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugtjuice må ikke tages sammen med Sprimeo HCT.

Den antihypertensive effekt er normalt til stede inden for 1 uge og den maksimale effekt ses generelt inden for 4 uger.

Dosering til patienter, der ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren eller hydrochlorthiazid monoterapi

Det anbefales at foretage individuel dosistitrering med de enkelte komponenter, inden der skiftes til den faste kombination. Når det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren 300 mg eller hydrochlorthiazid 12,5 mg anvendt alene eller med Sprimeo HCT 150 mg/12,5mg.

Hvis blodtrykket ikke er under kontrol efter 2-4 ugers behandling kan dosis titreres op til en maksimal daglig dosis på 300 mg/25 mg Sprimeo HCT. Dosis bør være individuel og tilpasses patientens kliniske respons.

Dosering ved erstatningsterapi

Patienter, som får aliskiren og hydrochlorthiazid fra hver sin tablet, kan for nemhedens skyld skifte til Sprimeo HCT med den samme dosis af hver komponent.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret til patienter med anuri og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig brug af Sprimeo HCT og angiotensin-II-receptorblokkere (ARB) eller angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ældre patienter (over 65 år)

Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Sprimeo HCT bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1) eller over for andre sulfonamidderivater.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hyperkalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Brug af aliskiren sammen med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein- (P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (f.eks. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Anvendelse af aliskiren sammen med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, syncope, apopleksi, hyperkaliæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved kombination af aliskiren med en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker (ARB) frarådes.

Anvendelse af aliskiren i kombination med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Hjertesvigt

Aliskiren bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært hjertesvigt (New York Heart Association (NYHA) klasse III-IV). Sprimeo HCT skal anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt pga. begrænsede kliniske effekt- og sikkerhedsdata.

Angioødem

Som ved andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Patienter med angioødem i anamnesen kan have forøget risiko for at få angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren udskrives til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis angioødem opstår, skal Sprimeo HCT seponeres med det samme, og der skal gives relevant behandling og monitorering indtil komplet og vedvarende resolution af tegn og symptomer indtræffer. Hvis tunge, glottis og svælg er påvirket, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde åbne luftveje.

Patienter med væske- og/eller natriummangel

Der kan opstå symptomatisk hypotension efter indledning af behandling med Sprimeo HCT hos patienter med væske- og/eller natriummangel, som fx patienter, der får høje doser diuretika. Sprimeo HCT bør kun bruges efter korrektion af eventuel eksisterende væske- eller natriummangel.

Elektrolytforstyrrelser

Behandling med Sprimeo HCT bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidig forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage hypokaliæmi og forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Thiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med tilstande, som indebærer øget kaliumtab, fx nefropatier, der giver salttab, og præ-renal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis hypokaliæmi opstår under behandling med hydrochlorthiazid, bør Sprimeo HCT seponeres, indtil kaliumbalancen er genoprettet og stabil. Selvom hypokaliæmi kan udvikle sig ved brug af thiaziddiuretika, kan samtidig behandling med aliskiren muligvis reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, hos patienter, der oplever kraftig diurese, hos patienter, der har mangelfuld oral indtagelse af elektrolytter, og hos patienter, der samtidig modtager behandling med kortikosteroider eller adrenocorticotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Omvendt er der efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og forværre allerede eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med Sprimeo HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Der er ingen dokumentation for, at Sprimeo HCT vil reducere eller forhindre diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt mildt og kræver sædvanligvis ingen behandling.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitoreres regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præ-eksisterende hyperkalcæmi. Sprimeo HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Sprimeo HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller anuri (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Der er ingen erfaring med brug af Sprimeo HCT til patienter, der for nylig har fået foretaget en nyretransplantation.

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet skal der udvises forsigtighed, når aliskiren gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion, som hypovolæmi (f.eks. pga. blodtab, alvorlig og vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut nyresvigt, som er reversibel ved behandlingsophør, er rapporteret efter markedsføring hos risikopatienter som fik aliskiren. I tilfælde af, at der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Nedsat leverfunktion

Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, eftersom små ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan fremkalde hepatisk coma. Justering af den første dosis er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data fra brug af Sprimeo HCT hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion. På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Der er ingen klinisk erfaring med Sprimeo HCT til patienter med nedsat leverfunktion.

Moderate P-gp-hæmmere

Samtidig administration af 300 mg aliskiren og 200 mg ketoconazol eller 240 mg verapamil resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med moderate P-gp-hæmmere som ketoconazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Nyrearteriestenose og renovaskulær hypertension

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Sprimeo HCT til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller brug af Sprimeo HCT hos patienter med en nyre. Der er dog, ligesom for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt skal behandlingen afbrydes.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumværdier af kolesterol, triglycerider og urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin eller orale antidiabetika være påkrævet. Samtidig brug af Sprimeo HCT og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi (se pkt. 4.3). Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Sprimeo HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med Sprimeo HCT, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje promte medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Generelt

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré bør behandling med Sprimeo HCT stoppes.

Som ved alle antihypertensiva kan en for stor reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom føre til myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme, men ses hyppigst hos patienter med allergi eller astma.

Hjælpesoffer

Sprimeo HCT indeholder laktose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Sprimeo HCT indeholder hvedestivelse. Patienter med kronisk fedtdiarré (cøliaki) kan tage denne medicin. Patienter med hvedeallergi (bortset fra cøliaki) bør ikke tage denne medicin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Sprimeo HCT

Lægemidler, som påvirker serumkalium: Hydrochlorthiazids kaliumudtømmende virkning dæmpes ved aliskirens kaliumbesparende virkning. Denne virkning af hydrochlorthiazid på serumkalium ville imidlertid forventes at blive gjort mere virkningsfuld af andre lægemidler forbundet med kaliumtab og hypokaliæmi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, afføringsmidler, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin, salicylsyrederivater). Omvendt kan samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser: Regelmæssig overvågning af serumkalium anbefales, når Sprimeo HCT administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalis glykosider, antiarytmika).

Non-steroido-anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre og ikke-selektive NSAID: Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. NSAID kan også svække hydrochlorthiazids diuretiske og antihypertensive effekt.

Hos visse patienter med svækket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan administration af aliskiren og hydrochlorthiazid sammen med NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktion, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Anvendelse af Sprimeo HCT og et NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Andre antihypertensiva: Sprimeo HCT's antihypertensive virkning kan øges ved samtidig brug af andre antihypertensiva.

Yderligere information om interaktioner med aliskiren

Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Stoffer, som er undersøgt i kliniske, farmakokinetiske studier af aliskiren, inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hydrochlorthiazid. Der er ikke identificeret interaktioner af klinisk betydning. Dosisjustering for aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.

Interaktioner med P-glykoprotein: I prækliniske forsøg er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og galdeudskillelse. Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i kliniske forsøg. Andre P-gp-induktorer (perikon) kan muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer vævsoptagelsen af et stort udvalg af substrater, og P-gp kan øge koncentrationsforholdet mellem væv og plasma. Derfor kan P-gp-induktorer øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for interaktioner med lægemidler ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

Potente P-gp-hæmmere: Et interaktionsforsøg med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, har vist, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger $C_{\max}$ af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og $C_{\max}$ af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hæmmere: Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske forsøg. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere: Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og $C_{\max}$ for aliskiren øget med 50 % ved steady state.

Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP): Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med grapefrugtjuice).

Grapefrugtjuice: Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og $C_{\max}$ for aliskiren. Indtagelse sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med aliskiren 300 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes en hæmning af organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren, forårsaget af grapefrugtjuice i mave-tarmkanalen. På grund af risiko for terapeutisk svigt bør grapefrugtjuice ikke tages sammen med Sprimeo HCT.

Furosemid: Når aliskiren blev administreret sammen med furosemid, faldt AUC og $C_{\max}$ for furosemid med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at monitorere virkningen ved initiering og justering af furosemidbehandling for at undgå potentiel underudnyttelse i kliniske situationer med volumen-overload.

Warfarin: Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Fødeindtag: Måltider med højt fedtindhold har vist at reducere absorptionen af aliskiren betragteligt.

Yderligere information om interaktioner med hydrochlorthiazid

Ved samtidig administration kan følgende lægemidler interagere med thiaziddiuretika:

Lithium: Lithiums nyreclearance nedsættes af thiazider; derfor kan risikoen for lithiumtoksicitet øges med hydrochlorthiazid. Kombinationen af lithium og hydrochlorthiazid anbefales ikke. Hvis denne kombination viser sig at være væsentlig, anbefales nøje monitorering af serumlithiumniveauet under samtidig brug.

Lægemidler som kan forårsage torsades de pointes: På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan forårsage torsades de pointes især Klasse Ia og Klasse III antiarytmika og visse antipsykotika.

Lægemidler der påvirker serumnatrium: Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler.

Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin): Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.

Digoxin og andre digitalisglykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjertearytmier.

D-vitamin og calciumsalte: Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.

Antidiabetika (fx insulin og orale midler): Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika (se pkt. 4.4). Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.

Betablokkere og diazoxid: Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.

Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica: Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet:

Antikolinerge midler (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømningshastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiaziddiuretika.

Amantadin: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

Ionbytterresiner: Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytter således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytter kan dog muligvis minimere interaktionen.

Cytotoksiske midler: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende muskelrelaksantia såsom curarederivater.

Alkohol, barbiturater og narkosemidler: Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtrykssænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.

Methyldopa: Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.

Kontraststoffer med iod: I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres imidlertid med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte, når det anvendes i andet og tredje trimester. Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester compromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes ved graviditetsødem, gestational hypertension eller præeklampsia på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlig effekt på tilstanden.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne situationer hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Der er ikke udført nogen specifikke kliniske undersøgelser med denne kombination, og derfor bør Sprimeo HCT ikke anvendes i 1. trimester af graviditeten eller af kvinder, som planlægger at blive gravide. Sprimeo HCT er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3). Der skal skiftes til en egnet, alternativ behandling før en planlagt graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Sprimeo HCT seponeres så hurtigt som muligt.

Amning

Det vides ikke, om aliskiren udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen.

Brug af Sprimeo HCT frarådes under amning. Hvis Sprimeo HCT anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det er usandsynligt, at Sprimeo HCT påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man imidlertid være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan forekomme svimmelhed eller træthed under antihypertensiv behandling.

4.8 Bivirkninger

Aliskiren/hydrochlorthiazid-kombination

Sprimeo HCT's sikkerhed er blevet evalueret i 9 kliniske forsøg med mere end 3.900 patienter, herunder over 700 behandlet i over 6 måneder og 190 i over 1 år. Incidensen af bivirkninger var ikke forbundet med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Hyppigheden af bivirkninger ved behandling med Sprimeo HCT i doser op til 300 mg/25 mg svarede overordnet til placebos. Bivirkningerne har generelt været milde og forbigående af natur og har kun sjældent krævet ophør af behandlingen. Den mest almindelige bivirkning set for Sprimeo HCT er diarré. Bivirkningerne, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Sprimeo HCT (aliskiren og hydrochlorthiazid), og præsenteret i de respektive afsnit for de individuelle komponenter kan forekomme med Sprimeo HCT.

Hyppigheden af de herunder angivne bivirkninger er defineret ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré

Diarré: Diarré er en dosisrelateret bivirkning af aliskiren. I kontrollerede, kliniske forsøg var incidensen af diarré hos Sprimeo HCT-behandlede patienter 1,3 %, sammenlignet med 1,4 % for aliskiren- eller 1,9 % for hydrochlorthiazidbehandlede patienter.

Serumkalium: I et stort, placebo-kontrolleret, klinisk forsøg opvejede de modsatte virkninger af aliskiren (150 mg eller 300 mg) og hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) mht. serumkalium omtrent hinanden hos mange patienter. Hos andre patienter kan den ene eller den anden virkning være dominerende. Der bør udføres regelmæssige bestemmelser af serumkalium med passende intervaller for at opfange mulig elektrolytubalance hos patienter, der er i risikozonen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Yderligere oplysninger om individuelle komponenter

Andre bivirkninger, der tidligere er blevet indberettet for en af de individuelle komponenter, kan forekomme med Sprimeo HCT, selvom de ikke er blevet observeret i kliniske forsøg.

Aliskiren

Behandling med Aliskiren op til 300 mg resulterede i en generel incidens af bivirkninger, der svarede til placebo. Bivirkningerne var generelt milde og forbigående, og det har kun sjældent været nødvendigt at seponere behandlingen. Den mest almindelige bivirkning er diarré.

De kendte bivirkninger ved aliskiren er præsenteret i tabellen herunder ved brug af de samme konventioner, som tidligere er beskrevet for faste kombinationer.

Nervesystemet	
Almindelig:	Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig:	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré
Immunsystemet	
Sjælden:	Overfølsomhedsreaktioner
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig:	Udslæt, svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden
Sjælden:	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Artralgi
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig:	Perifert ødem
Undersøgelser	
Almindelig:	Hyperkalæmi
Sjælden:	Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi
Sjælden:	Stigning i blodkreatinin

Angioødem og overfølsomhedsreaktioner er forekommet under behandling med aliskiren. I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner efter markedsføring.

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også med andre stoffer, som virker på renin-angiotensin-systemet, f.eks. ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Kombination af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Ved erfaringer fra efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4). Der har også været rapportering af periferet ødem, stigning i blodkreatinin og svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret i stor udstrækning i mange år, ofte i højere dosis end indholdet i Sprimeo HCT. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter behandlet med thiazid-diuretika alene, inklusive hydrochlorthiazid:

Blod og lymfesystem	
Sjælden:	Trombocytopeni, sommetider med purpura
Meget sjælden:	Agranulocytose, knoglemarvsdepression, hæmolytisk anæmi, leukopeni
Ikke kendt:	Aplastisk anæmi
Immunsystemet	
Meget sjælden:	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Hypokaliæmi
Almindelig:	Hyperurikæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi
Sjælden:	Hyperkalcæmi, hyperglykæmi, forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
Meget sjælden:	Hypokloræmisk alkalose
Psyriske forstyrrelser	
Sjælden:	Depression, søvnforstyrrelser
Nervesystemet	
Sjælden:	Svimmelhed, hovedpine, paræstesi
Øjne	
Sjælden:	Nedsat syn
Ikke kendt:	Akut lukketvinklet glaukom
Hjerte	
Sjælden:	Hjertearytmier
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget sjælden:	<i>Respiratorisk distress</i> (herunder pneumonitis og lungeødem)
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Nedsat appetit, let kvalme og opkastning
Sjælden:	Abdominalt ubehag, obstipation, diarré
Meget sjælden:	Pankreatitis
Lever og galdeveje	
Sjælden:	Intrahepatisk kolestase, gulsot
Hud og subkutane væv	
Almindelig:	Urticaria og andre former for udslæt
Sjælden:	Lysfølsomhedsreaktioner
Meget sjælden:	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, nekrotiserende vaskulitis og toksisk epidermal nekrolyse
Ikke kendt:	Erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke kendt:	Muskelspasmer
Nyrer og urinveje	
Ikke kendt:	Renal dysfunktion, akut nyresvigt
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig:	Impotens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke kendt:	Asteni, pyreksi
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Stigning i kolesterol og triglycerider
Sjælden:	Glukosuri

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering med Primeo HCT. De mest sandsynlige manifestationer af overdosering vil være hypotension relateret til aliskirens antihypertensive virkning.

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloriæmi, hyponatriæmi) og dehydrering, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan resultere i muskelspasmer og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalis glykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler. Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, bør der iværksættes støttende behandling.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD), var $\text{clearance}_{\text{dialyse}}$ af aliskiren lav ($< 2\%$ oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overeksponering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Reninhæmmer (aliskiren) kombinationer med diuretika (hydrochlorthiazid), ATC-kode: C09XA52

Primeo HCT kombinerer to antihypertensive komponenter til kontrol af blodtryk hos patienter med essentiel hypertension: Aliskiren tilhører klassen af direkte reninhæmmere og hydrochlorthiazid tilhører klassen af thiaziddiuretika. Kombinationen af disse stoffer, som har en supplerende virkningsmekanisme, giver en yderligere antihypertensiv virkning og reducerer blodtrykket i større grad end begge komponenter alene.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent, selektiv og direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre stoffer, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II receptorblokkere (ARB)), forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive stoffer. Den kliniske betydning af effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlig virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300 mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksænkende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling (12 måneder) og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet.

Studier med kombinationsbehandling er tilgængelige, hvor aliskiren blev kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var effektive og veltolererede.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryks-sænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basisniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73m}^2$) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. Præliminære resultater fra studiet indikerede en hazard ratio for det primære endepunkt på 1,09 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 0,97-1,22, 2-sidet $p=0,17$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af alvorlige hændelser ved aliskiren sammenlignet med placebo; nyrekomplikationer (4,7 % vs. 3,3 %), hyperkaliæmi (36,9 % vs. 27,1 %), hypotension (18,4 % vs. 14,6 %) og apopleksi (2,7 % vs. 2,0 %). Forekomsten af ikke-letal apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretikas virkningspunkt er primært i nyrens tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i renal cortex som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiaziders virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻ symporteren ved at konkurrere om Cl⁻-bindingsstedet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: ved direkte at øge natrium- og kloridudskillelse i omtrent lige omfang og indirekte ved, at denne diuretiske virkning reducerer plasmavolumen med efterfølgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og urinkaliumtab samt en reduktion i serumkalium.

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Mere end 3.900 hypertensive patienter har fået Sprimeo HCT en gang dagligt i kliniske forsøg.

Hos hypertensive patienter gav administration af Sprimeo HCT én gang dagligt dosis-afhængige reduktioner i både systolisk og diastolisk blodtryk, som blev vedligeholdt i hele 24-timers dosisintervallet. Den antihypertensive virkning viser sig inden for 1 uge, og den maksimale virkning ses generelt efter 4 uger. Den blodtryksænkende virkning blev opretholdt ved langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Den antihypertensive virkning af en enkelt dosis af kombinationen varede ved i 24 timer. Ved ophør af aliskirenbehandlingen (aliskiren med eller uden tillæg af hydrochlorthiazid) vendte blodtrykket gradvist tilbage til udgangspunktet (over 3-4 uger) uden tegn på reboundeffekt.

Sprimeo HCT blev undersøgt i et placebokontrolleret forsøg, som inkluderede 2.762 hypertensive patienter med diastolisk blodtryk ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (middel baselineblodtryk på 153,6/99,2 mmHg). I dette studie viste Sprimeo HCT i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg dosisafhængige blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) fra henholdsvis 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, sammenlignet med 7,5/6,9 mmHg for placebo. De større blodtryksreduktioner med disse kombinationsdoser var også signifikant større end de respektive doser af aliskiren og hydrochlorthiazid, når disse blev anvendt alene. Kombinationen af aliskiren og hydrochlorthiazid neutraliserede den reaktive øgning af PRA forårsaget af hydrochlorthiazid.

Ved administration til hypertensive patienter med markant forhøjet blodtryk (systolisk blodtryk ≥ 160 mmHg og/eller diastolisk blodtryk ≥ 100 mmHg), viste Sprimeo HCT i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg, der blev givet uden optitrering fra monoterapi, signifikant større og hurtigere systolisk/diastolisk blodtrykskontrol ($< 140/90$ mmHg) sammenlignet med de respektive monoterapier. I denne population gav Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg en dosisafhængig systolisk/diastolisk blodtryksreduktion fra 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, som var signifikant overlegen i forhold til de respektive monoterapier. Sikkerheden af kombinationsbehandlingen svarede til de respektive monoterapier uanset alvorligheden af hypertension eller af tilstedeværelsen eller fraværet af yderligere kardiovaskulær risiko. Hypotension og relaterede bivirkninger var ualmindelige med kombinationsbehandlingen og uden øget incidens hos ældre patienter.

I et studie med 880 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med aliskiren 300 mg, viste kombinationen af aliskiren/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 15,8/11,0 mmHg, hvilket var signifikant større end for aliskiren 300 mg monoterapi. I et studie med 722 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med hydrochlorthiazid 25 mg, viste kombinationen af aliskiren/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 16,78/10,7 mmHg, hvilket var signifikant større end for hydrochlorthiazid 25 mg monoterapi.

I et andet klinisk forsøg blev Sprimeo HCT's virkning og sikkerhed ligeledes vurderet i 489 overvægtige, hypertensive patienter, der ikke responderede på hydrochlorthiazid 25 mg (baseline systolisk/diastolisk blodtryk 149,4/96,8 mmHg). I denne population, der er svær at behandle, gav Sprimeo HCT en blodtryksreduktion (systolisk/diastolisk) på 15,8/11,9 mmHg sammenlignet med 15,4/11,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid, 13,6/10,3 mmHg for amlodipin/hydrochlorthiazid og 8,6/7,9 mmHg for hydrochlorthiazid monoterapi med samme sikkerhedsprofil som for hydrochlorthiazid monoterapi.

I et studie med 183 randomiserede patienter med svær hypertension (middel diastolisk blodtryk i siddende stilling ≥ 105 og < 120 mmHg) blev det vist, at et aliskiren-baseret behandlingsregime med valgfrit tillæg af 25 mg hydrochlorthiazid er sikkert og effektivt til reduktion af blodtrykket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Steady state-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og steady state-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres langt ind i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Metabolisering og udskillelse

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (oral radioaktiv dosisgenfinding = 91 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren øgedes lidt mere end proportionalt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en $\sim 2,3$ og $2,6$ gange stigning i respektive AUC og $C_{\max}$. Den mekanisme, der er årsag til afvigelsen fra dosisproportionalitet, er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportørerne på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesvej.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis absorberes hydrochlorthiazid hurtigt ($T_{\max}$ omkring 2 timer). Stigning i middel-AUC er lineær og proportional med dosis i det terapeutiske område.

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen er 4-8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter ca. 3 gange mere end niveauet i plasma.

Biotransformation og elimination

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsageligt uændret. Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumulationen er minimal ved daglig dosering. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Efter oral indgivelse af Sprimeo HCT-tabletter er tiden for middel peak-plasmakonzentrationen under 1 time for aliskiren og 2,5 timer for hydrochlorthiazid.

Hastigheden og omfanget af absorptionen af Sprimeo HCT svarer til biotilgængeligheden for aliskiren og hydrochlorthiazid, når det indgives som individuelle monoterapier. Den påvirkning fra mad der blev observeret for Sprimeo HCT, svarede til den virkning, som ses for de individuelle monoterapier.

Karakteristika hos patienter

Sprimeo HCT har vist sig effektiv som antihypertensiv behandling en gang daglig til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til moderat leversygdom. Justering af initialdosen af Sprimeo HCT er derfor ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der ingen tilgængelige data om patienter med stærkt nedsat leverfunktion og behandling med Sprimeo HCT. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration og AUC-værdi for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Sprimeo HCT er kontraindiceret hos patienter med anuri eller stærkt nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og samtidig brug af Sprimeo HCT og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadie (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste meget minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Der kræves ingen justering af initialdosen hos ældre patienter. Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige.

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologistudier med aliskiren afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under toksicitetsstudier med gentagne doser i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren. Intet karcinogent potentiale blev observeret i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Aliskiren havde ikke noget mutagen potentiale, embryo-føtal toksicitet eller teratogenicitet. Fertilitet, prænatal og postnatal udvikling var upåvirket hos rotter.

Prækliniske evalueringer, der støtter administrationen af hydrochlorthiazid til mennesker, omfattede *in vitro*- genotoksicitetsanalyser og reproduktionstoksicitets- og carcinogenicitetsstudier af gnavere. Omfattende kliniske data er tilgængelige for hydrochlorthiazid, og disse er afspejlet i de relevante afsnit.

De observerede resultater i 2-ugers og 13-ugers toksicitetsstudier er i overensstemmelse med de resultater, som tidligere er observeret for aliskiren og hydrochlorthiazid monoterapi. Der var ingen nye eller uventede resultater, der har relevans for human brug. Der er observeret øget cellulær vakuøledannelse i binyrens zona glomerulosa i 13-ugers toksicitetsstudiet hos rotter. Resultaterne blev observeret hos dyr behandlet med hydrochlorthiazid, men ikke hos dyr, som fik aliskiren alene eller vehikel. Der er intet bevis for, at disse resultater var forøget i aliskiren/hydrochlorthiazid-kombinationen, da de kun var synlige i minimal sværhedsgrad hos alle dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Crospovidon
Laktosemonohydrat
Hvedestivelse
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Talcum

Filmovertræk:

Talcum
Hypromellose
Macrogol
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

24 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu-blisterpakninger af PA/Alu/PVC:
Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.
Multipakninger med 90, 98 eller 280 tabletter.

Alu-blisterpakninger af PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE):
Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.
Enkeltpakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 56 x 1 tabletter.
Multipakninger med 280 tabletter.
Multipakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 98 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/041-060

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

23.06.2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spimeo HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer: Hver tablet indeholder 50 mg laktosemonohydrat og 49 mg hvedestivelse.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Lysegul, udadbuget, oval, filmovertrukken tablet, præget med "CVV" på den ene side og "NVR" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne.

Spimeo HCT er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren eller hydrochlorthiazid anvendt alene.

Spimeo HCT er indiceret som erstatningsterapi hos patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren og hydrochlorthiazid, givet samtidigt, på samme dosisniveau som i kombinationen.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af Spimeo HCT er en tablet pr. dag. Spimeo HCT bør tages sammen med et let måltid mad én gang dagligt, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugtjuice må ikke tages sammen med Spimeo HCT.

Den antihypertensive effekt er normalt til stede inden for 1 uge og den maksimale effekt ses generelt inden for 4 uger.

Dosering til patienter, der ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren eller hydrochlorthiazid monoterapi

Det anbefales at foretage individuel dosistitrering med de enkelte komponenter, inden der skiftes til den faste kombination. Når det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

Spimeo HCT 300 mg/25 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med aliskiren 300 mg eller hydrochlorthiazid 25 mg anvendt alene eller med Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg eller Spimeo HCT 150 mg/25 mg.

Hvis blodtrykket ikke er under kontrol efter 2-4 ugers behandling kan dosis titreres op til en maksimal daglig dosis på 300 mg/25 mg Sprimeo HCT. Dosis bør være individuel og tilpasses patientens kliniske respons.

Dosering ved erstatningsterapi

Patienter, som får aliskiren og hydrochlorthiazid fra hver sin tablet, kan for nemhedens skyld skifte til Sprimeo HCT med den samme dosis af hver komponent.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret til patienter med anuri og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig brug af Sprimeo HCT og angiotensin-II-receptorblokkere (ARB) eller angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ældre patienter (over 65 år)

Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Sprimeo HCT bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1) eller over for andre sulfonamidderivater.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hyperkalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Brug af aliskiren sammen med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein- (P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (f.eks. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Anvendelse af aliskiren sammen med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, syncope, apopleksi, hyperkaliæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved kombination af aliskiren med en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker (ARB) frarådes.

Anvendelse af aliskiren i kombination med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Hjertesvigt

Aliskiren bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært hjertesvigt (New York Heart Association (NYHA) klasse III-IV). Sprimeo HCT skal anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt pga. begrænsede kliniske effekt- og sikkerhedsdata.

Angioødem

Som ved andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Patienter med angioødem i anamnesen kan have forøget risiko for at få angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren udskrives til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis angioødem opstår, skal Sprimeo HCT seponeres med det samme, og der skal gives relevant behandling og monitorering indtil komplet og vedvarende resolution af tegn og symptomer indtræffer. Hvis tunge, glottis og svælg er påvirket, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde åbne luftveje.

Patienter med væske- og/eller natriummangel

Der kan opstå symptomatisk hypotension efter indledning af behandling med Sprimeo HCT hos patienter med væske- og/eller natriummangel, som fx patienter, der får høje doser diuretika. Sprimeo HCT bør kun bruges efter korrektion af eventuel eksisterende væske- eller natriummangel.

Elektrolytforstyrrelser

Behandling med Sprimeo HCT bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidig forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage hypokaliæmi og forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Thiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med tilstande, som indebærer øget kaliumtab, fx nefropatier, der giver salttab, og præ-renal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis hypokaliæmi opstår under behandling med hydrochlorthiazid, bør Sprimeo HCT seponeres, indtil kaliumbalancen er genoprettet og stabil. Selvom hypokaliæmi kan udvikle sig ved brug af thiaziddiuretika, kan samtidig behandling med aliskiren muligvis reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, hos patienter, der oplever kraftig diurese, hos patienter, der har mangelfuld oral indtagelse af elektrolytter, og hos patienter, der samtidig modtager behandling med kortikosteroider eller adrenocorticotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Omvendt er der efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og forværre allerede eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med Sprimeo HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Der er ingen dokumentation for, at Sprimeo HCT vil reducere eller forhindre diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt mildt og kræver sædvanligvis ingen behandling.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitoreres regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Sprimeo HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Sprimeo HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller anuri (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Der er ingen erfaring med brug af Sprimeo HCT til patienter, der for nylig har fået foretaget en nyretransplantation.

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet skal der udvises forsigtighed, når aliskiren gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion, som hypovolæmi (f.eks. pga. blodtab, alvorlig og vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut nyresvigt, som er reversibel ved behandlingsophør, er rapporteret efter markedsføring hos risikopatienter som fik aliskiren. I tilfælde af, at der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Nedsat leverfunktion

Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, eftersom små ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan fremkalde hepatisk coma. Justering af den første dosis er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data fra brug af Sprimeo HCT hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion. På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Der er ingen klinisk erfaring med Sprimeo HCT til patienter med nedsat leverfunktion.

Moderate P-gp-hæmmere

Samtidig administration af 300 mg aliskiren og 200 mg ketoconazol eller 240 mg verapamil resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med moderate P-gp-hæmmere som ketoconazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Nyrearteriestenose og renovaskulær hypertension

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Sprimeo HCT til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller brug af Sprimeo HCT hos patienter med en nyre. Der er dog, ligesom for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt skal behandlingen afbrydes.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumværdier af kolesterol, triglycerider og urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin eller orale antidiabetika være påkrævet. Samtidig brug af Sprimeo HCT og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Sprimeo HCT kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi (se pkt. 4.3). Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Sprimeo HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med Sprimeo HCT, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje promte medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Generelt

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré bør behandling med Sprimeo HCT stoppes.

Som ved alle antihypertensiva kan en for stor reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom føre til myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme, men ses hyppigst hos patienter med allergi eller astma.

Hjælpstoffer

Sprimeo HCT indeholder laktose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Sprimeo HCT indeholder hvedestivelse. Patienter med kronisk fedtdiarré (cøliaki) kan tage denne medicin. Patienter med hvedeallergi (bortset fra cøliaki) bør ikke tage denne medicin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Sprimeo HCT

Lægemidler, som påvirker serumkalium: Hydrochlorthiazids kaliumudfømmende virkning dæmpes ved aliskirens kaliumbesparende virkning. Denne virkning af hydrochlorthiazid på serumkalium ville imidlertid forventes at blive gjort mere virkningsfuld af andre lægemidler forbundet med kaliumtab og hypokaliæmi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, afføringsmidler, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin, salicylsyrederivater). Omvendt kan samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser: Regelmæssig overvågning af serumkalium anbefales, når Sprimeo HCT administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalis glykosider, antiarytmika).

Non-steroide-anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre og ikke-selektive NSAID: Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. NSAID kan også svække hydrochlorthiazids diuretiske og antihypertensive effekt.

Hos visse patienter med svækket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan administration af aliskiren og hydrochlorthiazid sammen med NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktion, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Anvendelse af Sprimeo HCT og et NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Andre antihypertensiva: Sprimeo HCT's antihypertensive virkning kan øges ved samtidig brug af andre antihypertensiva.

Yderligere information om interaktioner med aliskiren

Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Stoffer, som er undersøgt i kliniske, farmakokinetiske studier af aliskiren, inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin og hydrochlorthiazid. Der er ikke identificeret interaktioner af klinisk betydning. Dosisjustering for aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.

Interaktioner med P-glykoprotein: I prækliniske forsøg er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste effluxsystem involveret i aliskirens intestinale absorption og galdeudskillelse. Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i kliniske forsøg. Andre P-gp-induktorer (perikon) kan muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer vævsoptagelsen af et stort udvalg af substrater, og P-gp kan øge koncentrationsforholdet mellem væv og plasma. Derfor kan P-gp-induktorer øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for interaktioner med lægemidler ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

Potente P-gp-hæmmere: Et interaktionsforsøg med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, har vist, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger $C_{\max}$ af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og $C_{\max}$ af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hæmmere: Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste, anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske forsøg. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere: Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og $C_{\max}$ for aliskiren øget med 50 % ved steady state.

Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP): Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med grapefrugtjuice).

Grapefrugtjuice: Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og $C_{\max}$ for aliskiren. Indtagelse sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med aliskiren 300 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes en hæmning af organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren, forårsaget af grapefrugtjuice i mave-tarmkanalen. På grund af risiko for terapeutisk svigt bør grapefrugtjuice ikke tages sammen med Sprimeo HCT.

Furosemid: Når aliskiren blev administreret sammen med furosemid, faldt AUC og $C_{\max}$ for furosemid med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at monitorere virkningen ved initiering og justering af furosemidbehandling for at undgå potentiel underudnyttelse i kliniske situationer med volumen-overload.

Warfarin: Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Fødeindtag: Måltider med højt fedtindhold har vist at reducere absorptionen af aliskiren betragteligt.

Yderligere information om interaktioner med hydrochlorthiazid

Ved samtidig administration kan følgende lægemidler interagere med thiaziddiuretika:

Lithium: Lithiums nyreclearance nedsættes af thiazider; derfor kan risikoen for lithiumtoksicitet øges med hydrochlorthiazid. Kombinationen af lithium og hydrochlorthiazid anbefales ikke. Hvis denne kombination viser sig at være væsentlig, anbefales nøje monitorering af serumlithiumniveauet under samtidig brug.

Lægemidler som kan forårsage torsades de pointes: På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan forårsage torsades de pointes især Klasse Ia og Klasse III antiarytmika og visse antipsykotika.

Lægemidler der påvirker serumnatrium: Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler.

Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin): Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.

Digoxin og andre digitalisglykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjertearytmier.

D-vitamin og calciumsalte: Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.

Antidiabetika (fx insulin og orale midler): Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika (se pkt. 4.4). Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.

Betablokkere og diazoxid: Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.

Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica: Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet:

Antikolinerge midler (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømningshastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiaziddiuretika.

Amantadin: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

Ionbytterresiner: Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytter således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytter kan dog muligvis minimere interaktionen.

Cytotoksiske midler: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia: Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende muskelrelaksantia såsom curarederivater.

Alkohol, barbiturater og narkosemidler: Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtrykssænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.

Methyldopa: Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.

Kontraststoffer med iod: I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres imidlertid med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte, når det anvendes i andet og tredje trimester. Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester compromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes ved graviditetsødem, gestational hypertension eller præeklamsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlige effekt på tilstanden.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne situationer hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Der er ikke udført nogen specifikke kliniske undersøgelser med denne kombination, og derfor bør Sprimeo HCT ikke anvendes i 1. trimester af graviditeten eller af kvinder, som planlægger at blive gravide. Sprimeo HCT er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3). Der skal skiftes til en egnet, alternativ behandling før en planlagt graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Sprimeo HCT seponeres så hurtigt som muligt.

Amning

Det vides ikke, om aliskiren udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen.

Brug af Sprimeo HCT frarådes under amning. Hvis Sprimeo HCT anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det er usandsynligt, at Sprimeo HCT påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man imidlertid være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan forekomme svimmelhed eller træthed under antihypertensiv behandling.

4.8 Bivirkninger

Aliskiren/hydrochlorthiazid-kombination

Sprimeo HCT's sikkerhed er blevet evalueret i 9 kliniske forsøg med mere end 3.900 patienter, herunder over 700 behandlet i over 6 måneder og 190 i over 1 år. Incidensen af bivirkninger var ikke forbundet med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Hyppigheden af bivirkninger ved behandling med Sprimeo HCT i doser op til 300 mg/25 mg svarede overordnet til placebos. Bivirkningerne har generelt været milde og forbigående af natur og har kun sjældent krævet ophør af behandlingen. Den mest almindelige bivirkning set for Sprimeo HCT er diarré. Bivirkningerne, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Sprimeo HCT (aliskiren og hydrochlorthiazid), og præsenteret i de respektive afsnit for de individuelle komponenter kan forekomme med Sprimeo HCT.

Hyppigheden af de herunder angivne bivirkninger er defineret ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré

Diarré: Diarré er en dosisrelateret bivirkning af aliskiren. I kontrollerede, kliniske forsøg var incidensen af diarré hos Sprimeo HCT-behandlede patienter 1,3 %, sammenlignet med 1,4 % for aliskiren- eller 1,9 % for hydrochlorthiazidbehandlede patienter.

Serumkalium: I et stort, placebo-kontrolleret, klinisk forsøg opvejede de modsatte virkninger af aliskiren (150 mg eller 300 mg) og hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) mht. serumkalium omtrent hinanden hos mange patienter. Hos andre patienter kan den ene eller den anden virkning være dominerende. Der bør udføres regelmæssige bestemmelser af serumkalium med passende intervaller for at opfange mulig elektrolytubalance hos patienter, der er i risikozonen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Yderligere oplysninger om individuelle komponenter

Andre bivirkninger, der tidligere er blevet indberettet for en af de individuelle komponenter, kan forekomme med Sprimeo HCT, selvom de ikke er blevet observeret i kliniske forsøg.

Aliskiren

Behandling med Aliskiren op til 300 mg resulterede i en generel incidens af bivirkninger, der svarede til placebo. Bivirkningerne var generelt milde og forbigående, og det har kun sjældent været nødvendigt at seponere behandlingen. Den mest almindelige bivirkning er diarré.

De kendte bivirkninger ved aliskiren er præsenteret i tabellen herunder ved brug af de samme konventioner, som tidligere er beskrevet for faste kombinationer.

Nervesystemet	
Almindelig:	Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig:	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré
Immunsystemet	
Sjælden:	Overfølsomhedsreaktioner
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig:	Udslæt, svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden
Sjælden:	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Artralgi
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig:	Perifert ødem
Undersøgelser	
Almindelig:	Hyperkalæmi
Sjælden:	Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi
Sjælden:	Stigning i blodkreatinin

Angioødem og overfølsomhedsreaktioner er forekommet under behandling med aliskiren. I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner efter markedsføring.

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også med andre stoffer, som virker på renin-angiotensin-systemet, f.eks. ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Kombination af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Ved erfaringer fra efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4). Der har også været rapportering af periferet ødem, stigning i blodkreatinin og svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret i stor udstrækning i mange år, ofte i højere dosis end indholdet i Sprimeo HCT. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter behandlet med thiazid-diuretika alene, inklusive hydrochlorthiazid:

Blod og lymfesystem	
Sjælden:	Trombocytopeni, sommetider med purpura
Meget sjælden:	Agranulocytose, knoglemarvsdepression, hæmolytisk anæmi, leukopeni
Ikke kendt:	Aplastisk anæmi
Immunsystemet	
Meget sjælden:	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Hypokaliæmi
Almindelig:	Hyperurikæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi
Sjælden:	Hyperkalcæmi, hyperglykæmi, forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
Meget sjælden:	Hypokloræmisk alkalose
Psyriske forstyrrelser	
Sjælden:	Depression, søvnforstyrrelser
Nervesystemet	
Sjælden:	Svimmelhed, hovedpine, paræstesi
Øjne	
Sjælden:	Nedsat syn
Ikke kendt:	Akut lukketvinklet glaukom
Hjerte	
Sjælden:	Hjertearytmier
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget sjælden:	<i>Respiratorisk distress</i> (herunder pneumonitis og lungeødem)
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Nedsat appetit, let kvalme og opkastning
Sjælden:	Abdominalt ubehag, obstipation, diarré
Meget sjælden:	Pankreatitis
Lever og galdeveje	
Sjælden:	Intrahepatisk kolestase, gulsot
Hud og subkutane væv	
Almindelig:	Urticaria og andre former for udslæt
Sjælden:	Lysfølsomhedsreaktioner
Meget sjælden:	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, nekrotiserende vaskulitis og toksisk epidermal nekrolyse
Ikke kendt:	Erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke kendt:	Muskelspasmer
Nyrer og urinveje	
Ikke kendt:	Renal dysfunktion, akut nyresvigt
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig:	Impotens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke kendt:	Asteni, pyreksi
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Stigning i kolesterol og triglycerider
Sjælden:	Glukosuri

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering med Primeo HCT. De mest sandsynlige manifestationer af overdosering vil være hypotension relateret til aliskirens antihypertensive virkning.

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloriæmi, hyponatriæmi) og dehydrering, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan resultere i muskelspasmer og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalis glykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler. Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, bør der iværksættes støttende behandling.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD), var $\text{clearance}_{\text{dialyse}}$ af aliskiren lav ($< 2\%$ oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overeksponering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Reninhæmmer (aliskiren) kombinationer med diuretika (hydrochlorthiazid), ATC-kode: C09XA52

Primeo HCT kombinerer to antihypertensive komponenter til kontrol af blodtryk hos patienter med essentiel hypertension: Aliskiren tilhører klassen af direkte reninhæmmere og hydrochlorthiazid tilhører klassen af thiaziddiuretika. Kombinationen af disse stoffer, som har en supplerende virkningsmekanisme, giver en yderligere antihypertensiv virkning og reducerer blodtrykket i større grad end begge komponenter alene.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent, selektiv og direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre stoffer, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II receptorblokkere (ARB)), forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive stoffer. Den kliniske betydning af effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlig virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300 mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksænkende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling (12 måneder) og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet.

Studier med kombinationsbehandling er tilgængelige, hvor aliskiren blev kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var effektive og veltolererede.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryks-sænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basisniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73m}^2$) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. Præliminære resultater fra studiet indikerede en hazard ratio for det primære endepunkt på 1,09 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 0,97-1,22, 2-sidet $p=0,17$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af alvorlige hændelser ved aliskiren sammenlignet med placebo; nyrekomplikationer (4,7 % vs. 3,3 %), hyperkaliæmi (36,9 % vs. 27,1 %), hypotension (18,4 % vs. 14,6 %) og apopleksi (2,7 % vs. 2,0 %). Forekomsten af ikke-letal apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretikas virkningspunkt er primært i nyrens tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i renal cortex som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiaziders virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻ symporteren ved at konkurrere om Cl⁻ bindingsstedet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: ved direkte at øge natrium- og kloridudskillelse i omtrent lige omfang og indirekte ved, at denne diuretiske virkning reducerer plasmavolumen med efterfølgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og urinkaliumtab samt en reduktion i serumkalium.

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Mere end 3.900 hypertensive patienter har fået Sprimeo HCT en gang dagligt i kliniske forsøg.

Hos hypertensive patienter gav administration af Sprimeo HCT én gang dagligt dosis-afhængige reduktioner i både systolisk og diastolisk blodtryk, som blev vedligeholdt i hele 24-timers dosisintervallet. Den antihypertensive virkning viser sig inden for 1 uge, og den maksimale virkning ses generelt efter 4 uger. Den blodtryksænkende virkning blev opretholdt ved langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Den antihypertensive virkning af en enkelt dosis af kombinationen varede ved i 24 timer. Ved ophør af aliskirenbehandlingen (aliskiren med eller uden tillæg af hydrochlorthiazid) vendte blodtrykket gradvist tilbage til udgangspunktet (over 3-4 uger) uden tegn på reboundeffekt.

Sprimeo HCT blev undersøgt i et placebokontrolleret forsøg, som inkluderede 2.762 hypertensive patienter med diastolisk blodtryk ≥ 95 mmHg og < 110 mmHg (middel baselineblodtryk på 153,6/99,2 mmHg). I dette studie viste Sprimeo HCT i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg dosisafhængige blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) fra henholdsvis 17,6/11,9 mmHg til 21,2/14,3 mmHg, sammenlignet med 7,5/6,9 mmHg for placebo. De større blodtryksreduktioner med disse kombinationsdoser var også signifikant større end de respektive doser af aliskiren og hydrochlorthiazid, når disse blev anvendt alene. Kombinationen af aliskiren og hydrochlorthiazid neutraliserede den reaktive øgning af PRA forårsaget af hydrochlorthiazid.

Ved administration til hypertensive patienter med markant forhøjet blodtryk (systolisk blodtryk ≥ 160 mmHg og/eller diastolisk blodtryk ≥ 100 mmHg), viste Sprimeo HCT i doser fra 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg, der blev givet uden optitrering fra monoterapi, signifikant større og hurtigere systolisk/diastolisk blodtrykskontrol ($< 140/90$ mmHg) sammenlignet med de respektive monoterapier. I denne population gav Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg til 300 mg/25 mg en dosisafhængig systolisk/diastolisk blodtryksreduktion fra 20,6/12,4 mmHg til 24,8/14,5 mmHg, som var signifikant overlegen i forhold til de respektive monoterapier. Sikkerheden af kombinationsbehandlingen svarede til de respektive monoterapier uanset alvorligheden af hypertension eller af tilstedeværelsen eller fraværet af yderligere kardiovaskulær risiko. Hypotension og relaterede bivirkninger var ualmindelige med kombinationsbehandlingen og uden øget incidens hos ældre patienter.

I et studie med 880 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med aliskiren 300 mg, viste kombinationen af aliskiren/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 15,8/11,0 mmHg, hvilket var signifikant større end for aliskiren 300 mg monoterapi. I et studie med 722 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med hydrochlorthiazid 25 mg, viste kombinationen af aliskiren/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 16,78/10,7 mmHg, hvilket var signifikant større end for hydrochlorthiazid 25 mg monoterapi.

I et andet klinisk forsøg blev Sprimeo HCT's virkning og sikkerhed ligeledes vurderet i 489 overvægtige, hypertensive patienter, der ikke responderede på hydrochlorthiazid 25 mg (baseline systolisk/diastolisk blodtryk 149,4/96,8 mmHg). I denne population, der er svær at behandle, gav Sprimeo HCT en blodtryksreduktion (systolisk/diastolisk) på 15,8/11,9 mmHg sammenlignet med 15,4/11,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid, 13,6/10,3 mmHg for amlodipin/hydrochlorthiazid og 8,6/7,9 mmHg for hydrochlorthiazid monoterapi med samme sikkerhedsprofil som for hydrochlorthiazid monoterapi.

I et studie med 183 randomiserede patienter med svær hypertension (middel diastolisk blodtryk i siddende stilling ≥ 105 og < 120 mmHg) blev det vist, at et aliskiren-baseret behandlingsregime med valgfrit tillæg af 25 mg hydrochlorthiazid er sikkert og effektivt til reduktion af blodtrykket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Steady state-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og steady state-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres langt ind i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Metabolisering og udskillelse

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (oral radioaktiv dosisgenfinding = 91 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren øgedes lidt mere end proportionalt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en $\sim 2,3$ og $2,6$ gange stigning i respektive AUC og $C_{\max}$. Den mekanisme, der er årsag til afvigelsen fra dosisproportionalitet, er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportørerne på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesvej.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis absorberes hydrochlorthiazid hurtigt ($T_{\max}$ omkring 2 timer). Stigning i middel-AUC er lineær og proportional med dosis i det terapeutiske område.

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen er 4-8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter ca. 3 gange mere end niveauet i plasma.

Biotransformation og elimination

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsageligt uændret. Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumulationen er minimal ved daglig dosering. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Efter oral indgivelse af Sprimeo HCT-tabletter er tiden for middel peak-plasmakonzentrationen under 1 time for aliskiren og 2,5 timer for hydrochlorthiazid.

Hastigheden og omfanget af absorptionen af Sprimeo HCT svarer til biotilgængeligheden for aliskiren og hydrochlorthiazid, når det indgives som individuelle monoterapier. Den påvirkning fra mad der blev observeret for Sprimeo HCT, svarede til den virkning, som ses for de individuelle monoterapier.

Karakteristika hos patienter

Sprimeo HCT har vist sig effektiv som antihypertensiv behandling en gang daglig til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til moderat leversygdom. Justering af initialdosen af Sprimeo HCT er derfor ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der ingen tilgængelige data om patienter med stærkt nedsat leverfunktion og behandling med Sprimeo HCT. Sprimeo HCT er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration og AUC-værdi for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Sprimeo HCT er kontraindiceret hos patienter med anuri eller stærkt nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og samtidig brug af Sprimeo HCT og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadie (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste meget minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Der kræves ingen justering af initialdosen hos ældre patienter. Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige.

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologistudier med aliskiren afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under toksicitetsstudier med gentagne doser i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren. Intet karcinogent potentiale blev observeret i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Aliskiren havde ikke noget mutagen potentiale, embryo-føtal toksicitet eller teratogenicitet. Fertilitet, prænatal og postnatal udvikling var upåvirket hos rotter.

Prækliniske evalueringer, der støtter administrationen af hydrochlorthiazid til mennesker, omfattede *in vitro*- genotoksicitetsanalyser og reproduktionstoksicitets- og carcinogenicitetsstudier af gnavere. Omfattende kliniske data er tilgængelige for hydrochlorthiazid, og disse er afspejlet i de relevante afsnit.

De observerede resultater i 2-ugers og 13-ugers toksicitetsstudier er i overensstemmelse med de resultater, som tidligere er observeret for aliskiren og hydrochlorthiazid monoterapi. Der var ingen nye eller uventede resultater, der har relevans for human brug. Der er observeret øget cellulær vakuøledannelse i binyrens zona glomerulosa i 13-ugers toksicitetsstudiet hos rotter. Resultaterne blev observeret hos dyr behandlet med hydrochlorthiazid, men ikke hos dyr, som fik aliskiren alene eller vehikel. Der er intet bevis for, at disse resultater var forøget i aliskiren/hydrochlorthiazid-kombinationen, da de kun var synlige i minimal sværhedsgrad hos alle dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Crospovidon
Laktosemonohydrat
Hvedestivelse
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Talcum

Filmovertræk:

Talcum
Hypromellose
Macrogol
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

24 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu-blisterpakninger af PA/Alu/PVC:
Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50 eller 56 tabletter.
Multipakninger med 90, 98 eller 280 tabletter.

Alu-blisterpakninger af PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE):
Enkeltpakninger med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.
Enkeltpakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 56 x 1 tabletter.
Multipakninger med 280 tabletter.
Multipakninger (perforeret enkeltdosisblister) med 98 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/061-080

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

23.06.2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen (ifølge aftalen i RMP, Modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til mennesker skal den opdaterede RMP fremsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal der fremsendes en opdateret RMP

- når der modtages nye oplysninger, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter.
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering).
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant

- **FORPLIGTELSE TIL AT UDFØRE FORANSTALTNINGER/TILTAG EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme afslutte følgende foranstaltninger/tiltag:

Beskrivelse	Dato
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende de endelige resultater og studierapporten for den aktive behandlingsfase fra ALTITUDE-studiet, når de foreligger.	31. juli 2012
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende et opdateret risikostyringsprogram (RMP), som på tilstrækkelig vis beskriver alle sikkerhedsproblemer, lægemiddelovervågningsaktiviteter og tiltag, som er udformet med henblik på at identificere, karakterisere, forebygge eller minimere risici.	Inden for en måned efter kommissionens beslutning

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
49 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/020

280 filmovertukne tabletter (20x14)

EU/1/11/683/019

98 filmovertukne tabletter (2x49; perforeret enkeltdosisblistre)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
30 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.
49 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/019	98 filmovertrukne tabletter (2x49; perforeret enkeltdosisblister)
EU/1/11/683/020	280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERPAKNINGER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
90 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Spriemo HCT 150 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 150 mg/25 mg fillovertrukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
49 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/040

280 filmovertukne tabletter (20x14)

EU/1/11/683/039

98 filmovertukne tabletter (2x49; perforeret enkeltdosisblistre)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PA/ALU/PVC-BLISTERKORT**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
30 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.
49 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/039	98 filmovertrukne tabletter (2x49; perforeret enkeltdosisblister)
EU/1/11/683/040	280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERPAKNINGER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
90 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Spriemo HCT 300 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
49 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/060

280 filmovertukne tabletter (20x14)

EU/1/11/683/059

98 filmovertukne tabletter (2x49; perforeret enkeltdosisblistre)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
30 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.
49 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/059
EU/1/11/683/060

98 filmovertrukne tabletter (2x49; perforeret enkeltdosisblister)
280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERPAKNINGER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
90 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/070	7 filmovertukne tabletter
EU/1/11/683/071	14 filmovertukne tabletter
EU/1/11/683/072	28 filmovertukne tabletter
EU/1/11/683/073	30 filmovertukne tabletter
EU/1/11/683/074	50 filmovertukne tabletter
EU/1/11/683/075	56 filmovertukne tabletter
EU/1/11/683/076	56 filmovertukne tabletter (56x1; perforeret enkeltdosisblister)
EU/1/11/683/077	90 filmovertukne tabletter
EU/1/11/683/078	98 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Spriemo HCT 300 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/ALU/PVC)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED
PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
49 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/080

280 filmovertukne tabletter (20x14)

EU/1/11/683/079

98 filmovertukne tabletter (2x49; perforeret enkeltdosisblistre)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
30 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.
49 filmovertukne tabletter
Del af multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PVC/PCTFE-BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/683/079
EU/1/11/683/080

98 filmovertrukne tabletter (2x49; perforeret enkeltdosisblister)
280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERPAKNINGER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose og hvedestivelse.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
90 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmoovertrukne tabletter

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmoovertrukne tabletter

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmoovertrukne tabletter

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmoovertrukne tabletter

Aliskiren/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Sprimeo HCT til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sprimeo HCT
3. Sådan skal du tage Sprimeo HCT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Sprimeo HCT-tabletter indeholder to aktive stoffer, som kaldes aliskiren og hydrochlorthiazid. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere for højt blodtryk (hypertension).

Aliskiren er et stof, der hører til en ny klasse af medicin, kaldet reninhæmmere. Disse nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodårerne til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodårerne slappe af, og det sænker blodtrykket.

Hydrochlorthiazid tilhører en klasse af medicin, som kaldes thiaziddiuretika. Hydrochlorthiazid øger mængden af urin, hvilket også hjælper med at sænke blodtrykket.

Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodårer. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodårerne i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

Sprimeo HCT anvendes til behandling af for højt blodtryk.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE SPRIMEO HCT

Tag ikke Sprimeo HCT

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aliskiren eller hydrochlorthiazid, sulfonamidaflødt medicin (medicin, der anvendes til at behandle bryst- eller urinvejsinfektioner) eller et af de øvrige indholdsstoffer. Hvis du mener, at du er allergisk, skal du ikke tage Sprimeo HCT og kontakte lægen for vejledning;
 - hvis du har oplevet følgende former for angioødem (svært ved at trække vejret eller synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge):
 - angioødem når du har taget aliskiren.
 - arveligt angioødem.
 - angioødem uden kendt årsag.
 - hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Sprimeo HCT tidligt i graviditeten bør også undgås – se afsnittet om Graviditet);
 - hvis du er mellem tre og ni måneder henne i graviditeten;
 - hvis du har alvorlige lever- eller nyreproblemer;
 - hvis du ikke producerer urin (anuri);
 - hvis mængden af kalium eller natrium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det;
 - hvis mængden af calcium i dit blod er højere end normalt, selvom du bliver behandlet for det;
 - hvis du har urinsyre-gigt (urinsyrekrystaller i leddene);
 - hvis du tager ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande f.eks. gigt eller hudeksem), itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner) eller quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen);
 - hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du behandles med nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
- en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du ikke tage Sprimeo HCT og fortælle det til lægen.

Vær ekstra forsigtig med at tage Sprimeo HCT

- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge nøje overveje, om Sprimeo HCT er egnet til dig, og kan vælge at følge dig nøje;
 - hvis du har fået en nyretransplantation;
 - hvis du har leverproblemer;
 - hvis du har hjerteproblemer;
 - hvis du oplever, at du har svært ved at trække vejret eller ved at synke eller har hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge (angioødem). Hvis det sker, skal du stoppe med at tage Sprimeo HCT og kontakte din læge;
 - hvis du har højt blodsukker (diabetes);
 - hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet;
 - hvis du lider af en sygdom kaldet lupus erythematosus (også kaldet "lupus" eller "SLE");
 - hvis du har allergi eller astma;
 - hvis du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en "angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
- en "angiotensin-II receptorblokker", som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv;
 - hvis du er på en diæt med lavt saltindhold;
 - hvis der er tegn og symptomer såsom unormal tørst, tør mund, generel svaghed, sløvhed, muskelsmerte eller kramper, kvalme, opkastning eller unormalt hurtige hjerteslag, som kan tyde på en overdreven virkning af hydrochlorthiazid (et af de aktive stoffer i Sprimeo HCT);
 - hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen;
 - hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller uger efter indtagelse af Sprimeo HCT. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet.

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du fortælle det til lægen.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Sprimeo HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se afsnittet om Graviditet).

Sprimeo HCT bør ikke anvendes til børn og unge op til 18 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Det er især vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du tager følgende medicin:

- lithium (medicin til behandling af visse typer depression);
- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin;
- medicin, som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, carbenoxolon, amphotericin eller benzylpenicillin;
- medicin, som kan medføre "*torsades de pointes*" (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika;
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (carbamazepin);
- smertestillende medicin/gigtmedicin såsom non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere);
- medicin, som kan nedsætte blodtrykket, inkl. methyldopa;
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket, som fx noradrenalin eller adrenalin;
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer);
- D-vitamin og calciumsalte;
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin, såsom metformin, eller insulin);
- medicin, som kan øge blodsukkeret, som fx betablokkere og diazoxid;
- medicin til behandling af urinsyre-gigt, som fx allupurionol;
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekramper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose);
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at undgå visse virus-infektioner);
- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet);
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat eller cyclophosphamid;
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne);
- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer);
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik);
- gigtmedicin.

Det kan være nødvendigt for din læge at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- furosemid, medicin, der tilhører gruppen af diuretika, også kaldet vanddrivende tabletter og bruges til at øge urinproduktionen.
- nogle typer medicin, der anvendes til at behandle infektioner, såsom ketoconazol.
- verapamil, medicin, der bruges til at sænke forhøjet blodtryk, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle hjertekrampe (angina pectoris).

Brug af Sprimeo HCT sammen med mad og drikke

Du skal tage Sprimeo HCT sammen med et let måltid mad én gang dagligt, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage Sprimeo HCT sammen med grapefrugtjuice.

Graviditet

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Sprimeo HCT, inden du bliver gravid, eller så snart du har konstateret, at du er gravid. Lægen vil råde dig til at tage anden medicin i stedet for Sprimeo HCT. Sprimeo HCT frarådes under graviditeten og må ikke tages, når du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje graviditetsmåned.

Amning

Fortæl din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Sprimeo HCT frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Som ved mange andre typer medicin, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk, kan denne medicin få dig til at føle dig svimmel. Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Sprimeo HCT

Sprimeo HCT indeholder laktose (mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Sprimeo HCT indeholder hvedestivelse. Patienter med kronisk fedtdiaré (cøliaki) kan tage denne medicin. Patienter med hvedeallergi (bortset fra cøliaki) bør ikke tage denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE SPRIMEO HCT

Tag altid Sprimeo HCT nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis af Sprimeo HCT er én tablet daglig. Synk tabletten hel med lidt vand. Du skal tage Sprimeo HCT sammen med et let måltid mad én gang om dagen, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage Sprimeo HCT sammen med grapefrugtjuice. Under din behandling kan din læge justere din dosis afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen.

Sprimeo HCT kan være blevet ordineret til dig, fordi din tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Hvis dette er tilfældet, vil din læge fortælle dig, hvordan du kan skifte fra den behandling til Sprimeo HCT.

Hvis du har taget for mange Sprimeo HCT-tabletter

Hvis du er kommet til at tage for mange Sprimeo HCT-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Sprimeo HCT

Hvis du glemmer at tage en dosis af denne medicin, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. Du **må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter på én gang) som erstatning for den glemte tablet.

Du må ikke stoppe med denne medicin, selv om du har det godt (medmindre du har aftalt det med din læge).

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Sprimeo HCT kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Sprimeo HCT.

Bivirkninger indberettet fra kliniske forsøg med patienter behandlet med Sprimeo HCT var:

Almindelig (forekommer hos færre end 1 ud 10 patienter):

- Diarré

Som for alle kombinationer af to aktive stoffer, kan bivirkninger, der er forbundet med hvert af de enkelte aktive stoffer, ikke udelukkes.

Aliskiren:

Almindelig (forekommer hos færre end 1 ud af 10 patienter):

- Diarré
- Ledsmerter
- Højt indhold af kalium i blodet
- Svimmelhed

Ikke almindelige (forekommer hos færre end 1 ud af 100 patienter):

- Hududslæt (dette kan også være symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller angioødem – se ”Sjældne” bivirkninger herunder)
- Nyreproblemer inklusive akut nyresvigt (svært nedsat urinproduktion)
- Hævede hænder, ankler eller fødder (væskeansamlinger)
- Alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber)
- Lavt blodtryk

Sjældne (forekommer hos færre end 1 ud af 1.000 patienter):

- Overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner) og angioødem (symptomerne kan være besvær med at trække vejret eller med at synke, udslæt, kløe, nældefeber, hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge eller svimmelhed)
- Forhøjet indhold af kreatinin i blodet

Hydrochlorthiazid:

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Lavt indhold af kalium i blodet
- Forhøjede lipider i blodet

Almindelig (forekommer hos færre end 1 ud af 10 patienter)

- Højt indhold af urinsyre i blodet
- Lavt indhold af magnesium i blodet
- Lavt indhold af natrium i blodet
- Svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- Nedsat appetit
- Kvalme og opkastning
- Kløende udslæt og andre former for udslæt
- Manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Sjældne (forekommer hos færre end 1 ud af 1.000 patienter)

- Lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- Højt indhold af kalium i blodet
- Højt blodsukker
- Forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- Nedtrykthed (depression)
- Søvnforstyrrelser
- Svimmelhed
- Hovedpine
- Prikken i huden eller følelsesløshed
- Synsforstyrrelser
- Uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Ubehag i maven
- Forstoppelse
- Diarré
- Leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne
- Øget hudfølsomhed over for sol
- Sukker i urinen

Meget sjælden (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter):

- Feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- Bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi)
- Udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- Forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- Åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- Svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- Udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- Betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- Svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- Svaghedsfølelse
- Blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- Nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (mulige tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- Alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- Muskelkramper
- Stærkt nedsat urinmængde (muligt tegn på nyresygdom eller nyresvigt), svaghed (asteni)
- Feber

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Primeo HCT efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Primeo HCT indeholder:

- Hver Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, laktosemonohydrat, hvedestivelse, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, talcum, hypromellose, macrogol, titandioxid (E171).
- Hver Primeo HCT 150 mg/25 mg filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, laktosemonohydrat, hvedestivelse, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, talcum, hypromellose, macrogol, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172).
- Hver Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, laktosemonohydrat, hvedestivelse, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, talcum, hypromellose, macrogol, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172).
- Hver Primeo HCT 300 mg/25 mg filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 25 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, laktosemonohydrat, hvedestivelse, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, talcum, hypromellose, macrogol, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er hvide, ovale, filmovertrukne tabletter, præget med "LCI" på den ene side og "NVR" på den anden.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er svagt gule, ovale, filmovertrukne tabletter, præget med "CLL" på den ene side og "NVR" på den anden.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er violet-hvide, ovale, filmovertrukne tabletter, præget med "CVI" på den ene side og "NVR" på den anden.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er lysegule, ovale, filmovertrukne tabletter, præget med "CVV" på den ene side og "NVR" på den anden.

Sprimeo HCT fås i pakninger med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Pakninger med 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser og tabletstyrker er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannien

Fremstiller

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131

I-80058 Torre Annunziata/NA

Italien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Sprimeo HCT, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Sprimeo HCT på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>