

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet: Yksi tabletti sisältää 25 mg laktoosimonohydraattia ja 24,5 mg vehnätärkkelystä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, kaksoiskupera, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painomerkintä ”LCP” ja toisella ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

Sprimeo HCT on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä aliskireenillä tai hydroklooritiatsidilla.

Sprimeo HCT on tarkoitettu korvaamaan aiempi hoito potilailla, joiden verenpaine on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä aliskireenia ja hydroklooritiatsidia yhtä aikaa yhdistelmävalmisteen sisältämällä annoksilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Suositusannos on yksi Sprimeo HCT -tabletti vuorokaudessa. Sprimeo HCT tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Sprimeo HCT:n kanssa.

Suuri osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta tulee esille 1 viikossa, ja maksimivaikutus saavutetaan yleensä 4 viikossa.

Annostus, kun verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä aliskireeni- tai hydroklooritiatsidihoidolla

On suositeltavaa titrata molempien vaikuttavien aineiden annokset erikseen ennen kiinteään yhdistelmävalmisteeseen siirtymistä. Siirtymistä suoraan monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg -vahvuutta voidaan käyttää potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan pelkällä 150 mg aliskireeniannoksella tai 12,5 mg hydroklooritiatsidiannoksella.

Jos verenpainetta ei saada hallintaan 2-4 hoitoviikon kuluessa, Sprimeo HCT -annosta voidaan nostaa enintään tasolle 300 mg/25 mg kerran vuorokaudessa. Annos määritetään yksilöllisesti, ja sitä muutetaan potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Annostus, kun aliskireenin ja hydroklooritiatsidin monoterapiasta siirrytään Sprimeo HCT -valmisteeseen

Hoidon helpottamiseksi potilaat, jotka käyttävät aliskireenia ja hydroklooritiatsidia erillisinä valmisteina, voivat siirtyä käyttämään kiinteää Sprimeo HCT -yhdistelmävalmistetta, joka sisältää samat määrät kyseisiä vaikuttavia aineita.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on anuria ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Sprimeo HCT:n samanaikainen käyttö yhdessä angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) tai angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjien (ACE:n estäjien) kanssa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Suositeltu aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäälemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Lapsipotilaat

Sprimeo HCT -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille (ks. kohta 6.1) tai muille sulfonamidijohdoksille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Periytyvä tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Anuria.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia ja oireinen hyperurikemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).
- Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Sydämen vajaatoiminta

Aliskireenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association (NYHA) luokitus III-IV). Primeo HCT -hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta, sillä hoidon tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla on vain rajallisesti kliinistä tietoa.

Angioödeema

Angioödemaa tai angioödemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos angioödemaa ilmenee, Primeo HCT-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Jos kielen, äänihuulten ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Natriumin puute ja/tai nestehukka

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suurilla diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Primeo HCT -hoidon aloittamisen jälkeen. Primeo HCT -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Sprimeo HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiata tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiata. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan-menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenaalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia, Sprimeo HCT-hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtaso korjautuu ja on vakaa. Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi kehittyä hypokalemiata, mutta samanaikainen aliskireenihoido saattaa vähentää diureettien aikaansaamaa hypokalemiata. Hypokalemian riski on suurempi, jos potilaalla on maksakirroosi, diureesi on kiihtynyt, potilas ei saa suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Toisaalta markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin yhteiskäyttö ACE:n tai ATR-salpaajien estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoido tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Sprimeo HCT -hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Ei ole näyttöä siitä, että Sprimeo HCT vähentäisi tai estäisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievää, eikä vaadi hoitoa.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Sprimeo HCT-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoido tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhas toiminnan tutkimuksia.

Munuaisten vajaatoiminta- ja munuaisensiirtopotilaat

Tiatsidiureetit saattavat aiheuttaa atotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Sprimeo HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seurantaa mukaan lukien kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuudet. Sprimeo HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai anuriasta kärsivien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (GFR on ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Sprimeo HCT-hoidon käytöstä hiljattain munuaissiirteen saaneilla potilailla ei ole kokemusta.

Aliskireenia, kuten muitakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Maksan vajaatoiminta

Tiatsidien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, sillä pienetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset saattavat johtaa maksakoomaan. Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla Sprimeo HCT:n käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin johdosta Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

Sprimeo HCT -hoidon käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole kliinistä kokemusta.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

300 mg aliskireenin samanaikainen anto 200 mg ketokonatsolin tai 240 mg verapamiilin kanssa johti aliskireenipitoisuuksien (AUC) suurenemiseen 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia kohtalaisten P-glykoproteiinin estäjien, kuten ketokonatsolin tai verapamiilin, kanssa (ks. kohta 4.5).

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisvaltimon ahtauma ja renovaskulaarinen hypertensio

Sprimeo HCT -hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesterolin- ja triglyseridien- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa. Sprimeo HCT:n käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus (ks. kohta 4.3).

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Sprimeo HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä (ks. kohta 4.3). Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Sprimeo HCT -hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoitoon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhas toiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Sprimeo HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisenä, on suositeltavaa suojata auringonvalolta tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliini-allergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

Yleistä

Jos potilaalla ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, Sprimeo HCT -hoito tulee lopettaa.

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen iskeemistä sydänsairautta tai iskeemistä kardiovaskulaarisairautta sairastavilla potilailla.

Hydroklooritiatsidin aiheuttamia yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä, mutta ne ovat kuitenkin yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai astmaa.

Apuaineet

Sprimeo HCT sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Sprimeo HCT sisältää vehnätärkkelystä. Se sopii henkilöille, joilla on keliakia. Potilaiden, joilla on vehnäallergia (eroaa keliakiasta), ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoa Sprimeo HCT:n yhteisvaikutuksista

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet: Aliskireenin kaliumia säästävä vaikutus vähentää hydroklooritiatsidin kaliumvajausta aiheuttavaa vaikutusta. On kuitenkin todennäköistä, että hydroklooritiatsidin vaikutus seerumin kaliumarvoihin voimistuu, jos potilas käyttää myös muita lääkevalmisteita, joiden käytön yhteydessä voi esiintyä kaliumvajausta ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, kortikosteroidit, laksatiivit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH), amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini, salisyylihappojohdokset). Toisaalta samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Lääkevalmisteet, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa: Seerumin kaliumarvojen säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos Sprimeo HCT -hoitoa käytetään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet: NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeet voivat myös heikentää hydroklooritiatsidin diureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja hydroklooritiatsidin sekä NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi Sprimeo HCT-valmisteen yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Muut verenpainelääkkeet: Sprimeo HCT -hoidon antihypertensiivinen vaikutus saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Lisätietoa aliskireenin yhteisvaikutuksista

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Aliskireenin kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, fenofibraatti, pioglitatoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti, digoksiini, metformiini, amlodipiini, atorvastatiini, simetidiini ja hydroklooritiatsidi. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. Jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti aliskireenin kanssa, kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa.

P-glykoproteiini –yhteisvaikutukset: Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoiija, vähensi tutkimuksissa aliskireenin hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuuma) voivat pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenillä, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudos/plasma –pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudos- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp –kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

Voimakkaat P-gp:n estäjät: Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät: Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeuttiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kiinnisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

P-gp:n substraattit tai heikot estäjät: Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %.

Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät: Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

Greippimehu: Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja $C_{\max}$:in pienenemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Sprimeo HCT:n kanssa.

Furosemiidi: Kun aliskireenia annettiin yhdessä furosemidin kanssa, furosemidin AUC-arvo pieneni 28 % ja $C_{\max}$ 49 %. Siksi on suositeltavaa seurata hoidon vaikutuksia furosemidihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä, jotta mahdollinen alilääkitys kliinisen nesteylikuormituksen yhteydessä voidaan välttää.

Varfariini: Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa: Runsasrasvaisten aterioiden on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä oleellisesti.

Lisätietoa hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa, jos niitä käytetään samanaikaisesti:

Litium: Tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, joten hydroklooritiatsidin käyttö saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Litiumin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumarvojen huolellinen seuranta samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa.

Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkeiden takykardiaa: Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkeiden takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.

Seerumin natriumpitoisuuden vaikuttavat lääkeaineet: Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.

Digoksiini tai muut digitalisglykosidit: Tiatsidihoidon haittavaikutuksena voi esiintyä hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalksen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.

D-vitamiini ja kalsiumsuolat: Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet): Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi: Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Kihti­lääkkeet: Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet: Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsididiureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidi­tyyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

Amantadiini: Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Ioninvaihtajaresiinit: Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

Sytotoksiset aineet: Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit: Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet: Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.

Metyylidopa: Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiasia potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyyli­dopaa.

Jodipitoiset varjoaineet: Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kanilla (ks. kohta 5.3). Muiden suoraan RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käyttöön raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana on liittynyt vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Yhdistelmällä ei ole tehty spesifisiä kliinisiä tutkimuksia, joten Sprimeo HCT -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Sprimeo HCT on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). Naisen tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta sopivaa hoitoa jo ennen suunniteltua raskautta. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, Sprimeo HCT -hoito tulee lopettaa mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö aliskireeni äidinmaitoon ihmisellä. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Sprimeo HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Sprimeo HCT -hoitoa käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Sprimeo HCT-hoito ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn, eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että verenpainelääkityksen aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoito

Sprimeo HCT -hoidon turvallisuutta on arvioitu yhdeksässä kliinisessä tutkimuksessa yli 3 900 potilaalla, joista yli 700 sai hoitoa yli 6 kk ajan ja 190 potilasta yli 1 vuoden ajan. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden ei todettu olevan yhteydessä sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun eikä etniseen alkuperään. Sprimeo HCT -hoidon haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon enintään 300 mg/25 mg annoksia käytettäessä. Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä, ja ne ovat vain harvoin johtaneet hoidon lopettamiseen. Yleisin Sprimeo HCT -hoidon yhteydessä havaittu haittavaikutus on ripuli. Sprimeo HCT -yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla ja hydroklooritiatsidilla) raportoituja, ja omissa taulukoissaan lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Sprimeo HCT:n käytön yhteydessä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli

Ripuli: Ripuli on aliskireenin annosriippuvainen haittavaikutus. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ripulia esiintyi 1,3 %:lla Primeo HCT –hoitoa, 1,4 %:lla aliskireeni- ja 1,9 %:lla hydroklooritiatsidihoitoa saaneista potilaista.

Seerumin kaliumarvot: Suuressa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin (150 mg tai 300 mg) ja hydroklooritiatsidin (12,5 mg tai 25 mg) vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumarvoihin likimäärin kumosivat toisensa monilla potilailla. Joillakin potilailla jompikumpi vaikutus saattaa dominoida. Riskipotilaiden seerumin kaliumarvoja tulee seurata sopivin väliajoin mahdollisten elektrolyytitasapainon häiriöiden varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

Primeo HCT -hoidon yhteydessä saattaa esiintyä muita haittavaikutuksia, joita on ilmoitettu aiemmin jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta käytettäessä, vaikka niitä ei olekaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Aliskireeni

Enintään 300 mg aliskireeniannoksia käytettäessä haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli samaa luokkaa kuin lumehoidon yhteydessä. Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä, ja ne ovat vain harvoin johtaneet hoidon lopettamiseen. Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Tunnetut aliskireenin haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa käyttäen samaa luokittelua kuin aiemmin kiinteällä yhdistelmävalmisteella.

Hermosto

Yleinen: Heitehuimaus

Verisuonisto

Melko harvinainen: Hypotensio

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Yliherkkyysoireet

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: Ihottuma, vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot

Harvinainen: Angioödeema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Perifeerinen ödeema

Tutkimukset

Yleinen: Hyperkalemia

Harvinainen: Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku

Harvinainen: Veren kreatiniinipitoisuuden nousu

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt angioödemaa ja yliherkkyyssreaktioita. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödemaa ja yliherkkyyssreaktioita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana, ja sen ilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon javertailuvalmisteseeseen.

Angioödematapauksia tai angioödemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Yliherkkyyssreaktioita on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen.

Minkä tahansa yliherkkyyssreaktion/angioödemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyyssreaktiota.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Samanlainen vaikutus on havaittu myös muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumarvot: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikaista käyttöä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4). Lisäksi on raportoitu perifeeristä turvotusta, veren kreatiniinipitoisuuden nousua ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) sekä suun limakalvon reaktiot.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia on määrätty laajasti useiden vuosien ajan ja toistuvasti suuremmilla annoksilla kuin mitä Sprimeo HCT sisältää. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pelkästään tiatsididiureetteja käyttävillä potilailla, mukaan lukien hydroklooritiatsidi:

Veri ja imukudos	
Harvinainen:	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa
Hyvin harvinainen:	Agranulosytoosi, luuydinlama, hemolyyttinen anemia, leukopenia
Tuntematon:	Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen:	Yliherkkyys
Aineenvaihdusta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Hypokalemia
Yleinen:	Hyperurikemia, hypomagnesemia, hyponatremia
Harvinainen:	Hyperkalsemia, hyperglykemia, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen
Hyvin harvinainen:	Hypokloreeminen alkaloosi
Psyykkiset häiriöt	
Harvinainen:	Masentuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Harvinainen:	Huimaus, päänsärky, parestesiat
Silmät	
Harvinainen:	Näön heikkeneminen
Tuntematon:	Akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	
Harvinainen:	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleinen:	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen:	Hengitysvaikeus (mm. pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Ruokahalun väheneminen, lievä pahoinvointi ja oksentelu
Harvinainen:	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ummetus, ripuli
Hyvin harvinainen:	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Harvinainen:	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen:	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot
Harvinainen:	Valoyliherkkyysreaktiot
Hyvin harvinainen:	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihossa, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen, nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Tuntematon:	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon:	Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon:	Munuaisten toimintahäiriö, äkillinen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	Impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon:	Astenia, kuume
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousu
Harvinainen:	Glukoosivirtsaisuus

4.9 Yliannostus

Primeo HCT -yliannoksen hoidosta ei ole tietoa. Yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireeni alentaa verenpainetta.

Hydroklooritiatsidiyliannoksen yhteydessä esiintyy liiallisen voimakkaasta diureesista johtuvaa elektrolyyttivajausta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja nestehukkaa. Yliannoksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihas-spasmeja ja/tai johtaa sydämen rytmihäiriöiden pahenemiseen, jos potilas käyttää samanaikaisesti digitaalisglykosideja tai tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä. Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, on aloitettava elintoimintoja tukeva hoito.

Hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoito ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniininestäjät (aliskireeni) ja diureetit (hydroklooritiatsidi), ATC-koodi: C09XA52

Essentiaalisen hypertension hoitoon käytettävä Primeo HCT sisältää kahta verenpainelääkettä: Aliskireenia, joka on suora reniininestäjä ja tiatsididiureetteihin kuuluvaa hydroklooritiatsidia. Lääkkeiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, ja kun niitä käytetään yhdessä, saavutetaan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, jolloin verenpaine alenee tehokkaammin kuin käytettäessä jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta ainoana lääkkeenä.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää RAA-järjestelmää sen aktivaatiokohdassa estämällä reniiniensyymien toimintaa, jolloin angiotensinogeenin muuntuminen angiotensiini I:ksi estyy ja angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuudet pienenevät. Muut RAA-järjestelmää estävät lääkeaineet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II –reseptorin salpaajat) aiheuttavat plasman reniiniaktiivisuuden kompensatorisen suurenemisen, kun taas aliskireenihoito pienentää verenpainepotilaiden plasman reniiniaktiivisuutta noin 50-80 %. Reniiniaktiivisuuden havaittiin pienenevän samaan tapaan, kun aliskireenia käytettiin yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Plasman reniiniaktiivisuuteen kohdistuvien vaikutusten kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Aliskireenin anto hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa 150 mg tai 300 mg annoksina alensi annosriippuvaisesti sekä systolista että diastolista verenpainetta, ja vaikutus säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun). Alimman pitoisuuden ja huippupitoisuuden aikaisen diastolisen vasteen välinen suhde oli 98 % 300 mg:n annoksella. 85-90 % maksimaalisesta antihypertensiivisestä vaikutuksesta tuli esille 2 viikossa. Verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa (12 kk ajan) ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton.

Yhdistelmähoitotutkimuksissa aliskireenia on käytetty samanaikaisesti hydroklooritiatsidin (diureetti), amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) ja atenololin (beetasalpaaja) kanssa. Nämä yhdistelmähoidot olivat tehokkaita ja hyvin siedettyjä.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriiliä (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei havaittu näyttöä ensimmäisen annoksen aiheuttamasta hypotensiosta eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi useiden viikkojen kuluessa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle. Hoidon päättymisen yhteydessä ei todettu verenpaineen nousua eikä plasman reniiniaktiivisuuden suurenemista (rebound-vaikutusta).

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvauksen ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetesta ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaishäiriöt.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötynyt aliskireenihoidosta. Alustavat tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,09 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 0,97, 1,22, 2-suuntainen $p=0,17$). Lisäksi haittatapahtumien kuten munuaiskomplikaatiot (4,7 % vs 3,3 %), hyperkalemia (36,9 % vs 27,1 %), hypotensio (18,4 % vs 14,6 %) ja aivohalvaus (2,7 % vs 2,0 %), todettiin olevan yleisimpiä aliskireenillä kuin plasebolla. Ei-fataalien aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalisessa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalisessa kiemuratiehyessä. Tiatsididiureetit vaikuttavat kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta ja estämällä siten Na^+Cl^- -kotransportterin toimintaa. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin eritystä yhtä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumarvot pienenevät.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Yli 3 900 hypertensiopotilasta käytti Primeo HCT -hoitoa kerran vuorokaudessa kliinisissä tutkimuksissa.

Hypertensiopotilailla Primeo HCT -valmisteen ottaminen kerran päivässä alensi annosriippuvaisesti sekä systolista että diastolista verenpainetta. Vaikutus säilyi koko 24 tunnin pituisen annosvälin ajan. Suuri osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta tulee esille 1 viikossa, ja maksimivaikutus saavutetaan yleensä 4 viikossa. Verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Kerta-annoksella yhdistelmävalmistetta saavutettiin 24 tuntia kestävä antihypertensiivinen vaikutus. Kun aliskireenihoito (pelkkä aliskireeni tai aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito) lopetettiin, verenpaine palasi vähitellen (3-4 viikossa) kohti lähtötilanteen arvoja, eikä mitään viitteitä rebound-vaikutuksesta havaittu.

Primeo HCT -hoitoa tutkittiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneiden 2 762 hypertensiopotilaan diastolinen verenpaine oli ≥ 95 mmHg ja < 110 mmHg (verenpaine lähtötilanteessa keskimäärin 153,6/99,2 mmHg). Tässä tutkimuksessa 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg suuruiset Primeo HCT -annokset alensivat (systolista/diastolista) verenpainetta annosriippuvaisesti niin, että 150 mg/12,5 mg annos alensi verenpainetta 17,6/11,9 mmHg ja 300 mg/25 mg annos 21,2/14,3 mmHg verrattuna lumehoitoon, joka sai aikaan 7,5/6,9 mmHg aleneman. Näitä yhdistelmäannoksia käytettäessä verenpaine aleni myös merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä vastaavia annoksia pelkkää aliskireeniä tai hydroklooritiatsidia. Aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää käytettäessä välttyttiin plasman reniiniaktiivisuuden reaktiiviselta suurenemiselta, jota esiintyy pelkän hydroklooritiatsidihoidon yhteydessä.

Kun Primeo HCT -valmistetta käytettiin verenpainepotilailla, joiden verenpaine oli huomattavasti koholla (systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg ja/tai diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg), systolinen/diastolinen verenpaine saatiin merkitsevästi useammin hallintaan ($< 140/90$ mmHg) 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg suuruisilla Primeo HCT -annoksilla ilman annostitrausta monoterapiasta, kuin käytettäessä jompaakumpaa valmistetta monoterapiana. Tässä potilaspopulaatiossa Primeo HCT (150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg) alensi systolista/diastolista verenpainetta 20,6/12,4 mmHg – 24,8/14,5 mmHg, mikä oli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä jompaakumpaa lääkettä monoterapiana. Yhdistelmähoidon turvallisuus vastasi sen vaikuttavien aineiden turvallisuutta, kun niitä käytetään monoterapiana, riippumatta hypertension vaikeusasteesta ja muiden kardiovaskulaaristen riskitekijöiden mahdollisesta olemassaolosta. Hypotensio ja siihen liittyvät haittatapahtumat olivat melko harvinaisia yhdistelmähoitoa käytettäessä, eikä niiden esiintyvyys suurentunut iäkkäillä potilailla.

Kun 880 potilasta, joilla aliskireeni 300 mg ei tuottanut riittävää vastetta, satunnaistettiin saamaan aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa 300 mg/25 mg annoksina, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 15,8/11,0 mmHg eli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä 300 mg aliskireeniannoksia monoterapiana. Kun taas 722 potilasta, joilla 25 mg hydroklooritiatsidihoito ei tuottanut riittävää vastetta, satunnaistettiin toisessa tutkimuksessa saamaan aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa 300 mg/25 mg annoksina, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 16,78/10,7 mmHg eli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä 25 mg hydroklooritiatsidiannoksia monoterapiana.

Eräässä toisessa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin Sprimeo HCT -hoidon tehoa ja turvallisuutta 489 lihavalla hypertensiopotilaalla, joilla hydroklooritiatsidihoito 25 mg annoksilla ei tuottanut hoitovastetta (lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine 149,4/96,8 mmHg). Tässä vaikeahoitoisessa potilaspopulaatiossa Sprimeo HCT alensi (systolista/diastolista) verenpainetta 15,8/11,9 mmHg, kun taas irbesartaani/hydroklooritiatsidihoidolla vastaavat lukemat olivat 15,4/11,3 mmHg, amlodipiini/hydroklooritiatsidihoidolla 13,6/10,3 mmHg ja pelkällä hydroklooritiatsidihoidolla 8,6/7,9 mmHg. Sprimeo HCT -hoidon turvallisuus oli verrattavissa hydroklooritiatsidin käyttöön monoterapiana.

Kun tutkimuksessa satunnaistettiin 183 vaikeaa hypertensiota (istuma-asennossa mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin ≥ 105 ja < 120 mmHg) sairastavaa potilasta, todettiin, että aliskireenihoito (johon voitiin yhdistää tarvittaessa 25 mg hydroklooritiatsidihoito) alensi verenpainetta turvallisesti ja tehokkaasti.

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta otetun aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1-3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2-3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät $C_{\max}$ -arvoja 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5-7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella saavutettavat pitoisuudet.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti ekstravaskulaariseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47-51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Metabolia ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34-41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (91 % suun kautta otetun annoksen radioaktiivisuudesta). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähden suhteessa hieman enemmän. 75-600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturaatioiminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ($t_{\max}$ noin 2 h). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasman pitoisuuksiin.

Metabolia ja eliminaatio

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Kun Primeo HCT -tabletteja otetaan suun kautta, plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva mediaaniaika on aliskireenin kohdalla 1 tunti ja hydroklooritiatsidin kohdalla 2,5 tuntia.

Primeo HCT -tablettien imeytymisnopeus ja imeytyvä osuus vastaavat aliskireenin ja hydroklooritiatsidin biologista hyötyosuutta, kun näitä käytetään monoterapiana. Ruoan on havaittu vaikuttavan Primeo HCT -valmisteeseen samaan tapaan kuin sen vaikuttaviin aineisiin, kun niitä käytetään erikseen monoterapiana.

Ominaisuudet potilaissa

Primeo HCT -valmisteen on todettu olevan tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindexistä ja etnisestä taustasta.

Aliskireenin farmakokinetiikka ei muutu merkitsevästi, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksasairaus. Primeo HCT -hoidon aloitusannoksen muuttaminen ei siis ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Primeo HCT -hoidosta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoja. Primeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Primeo HCT -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on anuria tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja Primeo HCT:n käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisenä, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Sprimeo HCT -hoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Lapsipotilaita koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireenin farmakologisissa turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ilmennyt keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Toistuvaisannosten toksisuutta koskevien eläintutkimusten löydökset vastasivat aliskireenin tiedossa olevaa paikallista ärsytyspotentiaalia ja odotettuja farmakologisia vaikutuksia. Aliskireenin ei todettu olevan karsinogeeninen 2 vuoden tutkimuksessa rotalla eikä 6 kk tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adeno-karsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Aliskireeni ei ollut millään tavalla mutageeninen, alkio- eikä sikiötoksinen eikä teratogeeninen. Se ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä pre- tai postnataaliseen kehitykseen.

Ennen hydroklooritiatsidin käyttöä ihmisellä tehtiin prekliinisiä tutkimuksia, joihin kuului *in vitro* geenitoksisuustestejä ja lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia jyrsijöillä. Hydroklooritiatsidin käytöstä on runsaasti kliinistä tietoa, joka on huomioitu asianmukaisissa kohdissa.

2 ja 13 viikon toksisuustutkimuksissa havaitut löydökset olivat linjassa pelkkää aliskireeni- tai hydroklooritiatsidihoitoa saaneilla potilailla aiemmin tehtyjen havaintojen kanssa. Mitään uusia tai odottamattomia löydöksiä, joilla olisi merkitystä valmisteen käytölle ihmisellä, ei havaittu. Lisääntynyttä solujen rakkulotumista lisämunuaisen zona glomerulosassa havaittiin rotilla tehdyssä 13 viikon toksisuustutkimuksessa. Löydös havaittiin hydroklooritiatsidilla hoidetuilla eläimillä, mutta ei pelkkää aliskireenia tai vehikkeliä saaneilla. Havaittu muutos oli hyvin lievä kaikilla eläimillä, eikä sen lisääntymisestä aliskireeni/hydroklooritiatsidiyhdistelmähoidon yhteydessä todettu viitteitä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Laktoosimonohydraatti
Vehnätärkkelys
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki

Päällyste:

Talkki
Hypromelloosi
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PA/Alu/PVC – Alu -läpipainopakkaukset:

Pakkaukset, joissa 7, 14, 28, 30, 50 tai 56 tablettia.

Monipakkaukset, joissa 90, 98 tai 280 tablettia.

PVC/polyklooritrufluorieteeni (PCTFE) – Alu -läpipainopakkaukset:

Pakkaukset, joissa 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.

Pakkaukset (yksittäispakatut läpipainopakkaukset), joissa 56 x 1 tablettia.

Monipakkaukset, joissa 280 tablettia.

Monipakkaukset (yksittäispakatut läpipainopakkaukset), joissa 98 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/001-020

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.06.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet: Yksi tabletti sisältää 50 mg laktoosimonohydraattia ja 49 mg vehnätärkkelystä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Haaleankankeltainen, kaksoiskupera, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painomerkintä ”CLL” ja toisella ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

Sprimeo HCT on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä aliskireenillä tai hydroklooritiatsidilla.

Sprimeo HCT on tarkoitettu korvaamaan aiempi hoito potilailla, joiden verenpaine on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä aliskireenia ja hydroklooritiatsidia yhtä aikaa yhdistelmävalmisteen sisältämällä annoksilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Suositusannos on yksi Sprimeo HCT -tabletti vuorokaudessa. Sprimeo HCT tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Sprimeo HCT:n kanssa.

Suuri osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta tulee esille 1 viikossa, ja maksimivaikutus saavutetaan yleensä 4 viikossa.

Annostus, kun verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä aliskireeni- tai hydroklooritiatsidihoidolla

On suositeltavaa titrata molempien vaikuttavien aineiden annokset erikseen ennen kiinteään yhdistelmävalmisteeseen siirtymistä. Siirtymistä suoraan monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg -vahvuutta voidaan käyttää potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan pelkällä 150 mg aliskireeniannoksella, 25 mg hydroklooritiatsidiannoksella tai Sprimeo HCT -valmisteen 150 mg/12,5 mg -vahvuudella.

Jos verenpainetta ei saada hallintaan 2-4 hoitoviikon kuluessa, Sprimeo HCT -annosta voidaan nostaa enintään tasolle 300 mg/25 mg kerran vuorokaudessa. Annos määritetään yksilöllisesti, ja sitä muutetaan potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Annostus, kun aliskireenin ja hydroklooritiatsidin monoterapiasta siirrytään Sprimeo HCT -valmisteeseen

Hoidon helpottamiseksi potilaat, jotka käyttävät aliskireenia ja hydroklooritiatsidia erillisinä valmisteina, voivat siirtyä käyttämään kiinteää Sprimeo HCT -yhdistelmävalmistetta, joka sisältää samat määrät kyseisiä vaikuttavia aineita.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on anuria ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Sprimeo HCT:n samanaikainen käyttö yhdessä angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) tai angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjien (ACE:n estäjien) kanssa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Suositeltu aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäälänemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Lapsipotilaat

Sprimeo HCT -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille (ks. kohta 6.1) tai muille sulfonamidijohdoksille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Periytyvä tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Anuria
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia ja oireinen hyperurikemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).
- Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Sydämen vajaatoiminta

Aliskireenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association (NYHA) luokitus III-IV). Primeo HCT -hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta, sillä hoidon tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla on vain rajallisesti kliinistä tietoa.

Angioödeema

Angioödemaa tai angioödemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos angioödemaa ilmenee, Primeo HCT-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seurantaa tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Jos kielen, äänihuulten ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Natriumin puute ja/tai nestehukka

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Primeo HCT -hoidon aloittamisen jälkeen. Primeo HCT -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Sprimeo HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiata tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiata. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan-menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenaalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia, Sprimeo HCT-hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtaso korjautuu ja on vakaa. Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi kehittyä hypokalemiata, mutta samanaikainen aliskireenihoido saattaa vähentää diureettien aikaansaamaa hypokalemiata. Hypokalemian riski on suurempi, jos potilaalla on maksakirroosi, diureesi on kiihtynyt, potilas ei saa suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Toisaalta markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin yhteiskäyttö ACE:n tai ATR-salpaajien estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoido tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Sprimeo HCT -hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Ei ole näyttöä siitä, että Sprimeo HCT vähentäisi tai estäisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievää, eikä vaadi hoitoa.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Sprimeo HCT-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoido tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhas toiminnan tutkimuksia.

Munuaisten vajaatoiminta- ja munuaisensiirtopotilaat

Tiatsidiureetit saattavat aiheuttaa atsoemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Sprimeo HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seurantaa mukaan lukien kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuudet. Sprimeo HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai anuriasta kärsivien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (GFR on ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Sprimeo HCT-hoidon käytöstä hiljattain munuaissiirteen saaneilla potilailla ei ole kokemusta.

Aliskireenia, kuten muitakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Maksan vajaatoiminta

Tiatsidien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, sillä pienetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset saattavat johtaa maksakoomaan. Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla Sprimeo HCT:n käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin johdosta Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

Sprimeo HCT -hoidon käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole kliinistä kokemusta.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

300 mg aliskireenin samanaikainen anto 200 mg ketokonatsolin tai 240 mg verapamiilin kanssa johti aliskireenipitoisuuksien (AUC) suurenemiseen 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia kohtalaisten P-glykoproteiinin estäjien, kuten ketokonatsolin tai verapamiilin, kanssa (ks. kohta 4.5).

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisvaltimon ahtauma ja renovaskulaarinen hypertensio

Sprimeo HCT -hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesterolin- ja triglyseridien- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa. Sprimeo HCT:n käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus (ks. kohta 4.3).

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Sprimeo HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä (ks. kohta 4.3). Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Sprimeo HCT -hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoitoon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Sprimeo HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisenä, on suositeltavaa suojata auringonvalolta tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

Yleistä

Jos potilaalla ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, Sprimeo HCT -hoito tulee lopettaa.

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen iskeemistä sydänsairautta tai iskeemistä kardiovaskulaarisairautta sairastavilla potilailla.

Hydroklooritiatsidin aiheuttamia yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä, mutta ne ovat kuitenkin yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai astmaa.

Apuaineet

Sprimeo HCT sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Sprimeo HCT sisältää vehnätärkkelystä. Se sopii henkilöille, joilla on keliakia. Potilaiden, joilla on vehnäallergia (eroaa keliakiasta), ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoa Sprimeo HCT:n yhteisvaikutuksista

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet: Aliskireenin kaliumia säästävä vaikutus vähentää hydroklooritiatsidin kaliumvajausta aiheuttavaa vaikutusta. On kuitenkin todennäköistä, että hydroklooritiatsidin vaikutus seerumin kaliumarvoihin voimistuu, jos potilas käyttää myös muita lääkevalmisteita, joiden käytön yhteydessä voi esiintyä kaliumvajausta ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, kortikosteroidit, laksatiivit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH), amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini, salisyylisäilyhappojohdokset). Toisaalta samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Lääkevalmisteet, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa: Seerumin kaliumarvojen säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos Sprimeo HCT -hoitoa käytetään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet: NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeet voivat myös heikentää hydroklooritiatsidin diureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja hydroklooritiatsidin sekä NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi Sprimeo HCT-valmisteen yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Muut verenpainelääkkeet: Sprimeo HCT -hoidon antihypertensiivinen vaikutus saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Lisätietoa aliskireenin yhteisvaikutuksista

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Aliskireenin kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, fenofibraatti, pioglitatoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti, digoksiini, metformiini, amlodipiini, atorvastatiini, simetidiini ja hydroklooritiatsidi. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. Jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti aliskireenin kanssa, kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa.

P-glykoproteiini –yhteisvaikutukset: Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoiija, vähensi tutkimuksissa aliskireenin hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuuma) voivat pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenillä, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudos/plasma –pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudos- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp –kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

Voimakkaat P-gp:n estäjät: Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät: Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeuttiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kiinnisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

P-gp:n substraattit tai heikot estäjät: Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %.

Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät: Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

Greippimehu: Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja $C_{\max}$:in pienenemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Sprimeo HCT:n kanssa.

Furosemidi: Kun aliskireenia annettiin yhdessä furosemidin kanssa, furosemidin AUC-arvo pieneni 28 % ja $C_{\max}$ 49 %. Siksi on suositeltavaa seurata hoidon vaikutuksia furosemidihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä, jotta mahdollinen alilääkitys kliinisen nesteylikuormituksen yhteydessä voidaan välttää.

Varfariini: Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa: Runsasrasvaisten aterioiden on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä oleellisesti.

Lisätietoa hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa, jos niitä käytetään samanaikaisesti:

Litium: Tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, joten hydroklooritiatsidin käyttö saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Litiumin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumarvojen huolellinen seuranta samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa.

Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkeen takykardiaa: Hypokalemian riskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkeen takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.

Seerumin natriumpitoisuuden vaikuttavat lääkeaineet: Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.

Digoksiini tai muut digitalisglykosidit: Tiatsidihoidon haittavaikutuksena voi esiintyä hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalksen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.

D-vitamiini ja kalsiumsuolat: Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet): Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohapposidoosin riskin.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi: Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Kihti­lääkkeet: Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet: Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidi­tyyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

Amantadiini: Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Ioninvaihtajaresiinit: Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

Sytotoksiset aineet: Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit: Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet: Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.

Metyylidopa: Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiasia potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyyli­dopaa.

Jodipitoiset varjoaineet: Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kanilla (ks. kohta 5.3). Muiden suoraan RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käyttöön raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana on liittynyt vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Yhdistelmällä ei ole tehty spesifisiä kliinisiä tutkimuksia, joten Sprimeo HCT -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Sprimeo HCT on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). Naisen tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta sopivaa hoitoa jo ennen suunniteltua raskautta. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, Sprimeo HCT -hoito tulee lopettaa mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö aliskireeni äidinmaitoon ihmisellä. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Sprimeo HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Sprimeo HCT -hoitoa käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Sprimeo HCT-hoito ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn, eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että verenpainelääkityksen aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoito

Sprimeo HCT -hoidon turvallisuutta on arvioitu yhdeksässä kliinisessä tutkimuksessa yli 3 900 potilaalla, joista yli 700 sai hoitoa yli 6 kk ajan ja 190 potilasta yli 1 vuoden ajan. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden ei todettu olevan yhteydessä sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun eikä etniseen alkuperään. Sprimeo HCT -hoidon haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon enintään 300 mg/25 mg annoksia käytettäessä. Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä, ja ne ovat vain harvoin johtaneet hoidon lopettamiseen. Yleisin Sprimeo HCT -hoidon yhteydessä havaittu haittavaikutus on ripuli. Sprimeo HCT -yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla ja hydroklooritiatsidilla) raportoituja, ja omissa taulukoissaan lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Sprimeo HCT:n käytön yhteydessä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli

Ripuli: Ripuli on aliskireenin annosriippuvainen haittavaikutus. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ripulia esiintyi 1,3 %:lla Primeo HCT –hoitoa, 1,4 %:lla aliskireeni- ja 1,9 %:lla hydroklooritiatsidihoitoa saaneista potilaista.

Seerumin kaliumarvot: Suuressa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin (150 mg tai 300 mg) ja hydroklooritiatsidin (12,5 mg tai 25 mg) vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumarvoihin likimäärin kumosivat toisensa monilla potilailla. Joillakin potilailla jompikumpi vaikutus saattaa dominoida. Riskipotilaiden seerumin kaliumarvoja tulee seurata sopivin väliajoin mahdollisten elektrolyytitasapainon häiriöiden varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

Primeo HCT -hoidon yhteydessä saattaa esiintyä muita haittavaikutuksia, joita on ilmoitettu aiemmin jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta käytettäessä, vaikka niitä ei olekaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Aliskireeni

Enintään 300 mg aliskireeniannoksia käytettäessä haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli samaa luokkaa kuin lumehoidon yhteydessä. Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä, ja ne ovat vain harvoin johtaneet hoidon lopettamiseen. Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Tunnetut aliskireenin haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa käyttäen samaa luokittelua kuin aiemmin kiinteällä yhdistelmävalmisteella.

Hermosto

Yleinen: Heitehuimaus

Verisuonisto

Melko harvinainen: Hypotensio

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Yliherkkyysoireet

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: Ihottuma, vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot

Harvinainen: Angioödeema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Perifeerinen ödeema

Tutkimukset

Yleinen: Hyperkalemia

Harvinainen: Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku

Harvinainen: Veren kreatiinipitoisuuden nousu

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt angioödemaa ja yliherkkyyssreaktioita. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödemaa ja yliherkkyyssreaktioita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana, ja sen ilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon javertailuvalmisteseeseen.

Angioödematapauksia tai angioödemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Yliherkkyyssreaktioita on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen.

Minkä tahansa yliherkkyyssreaktion/angioödemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyyssreaktiota.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Samanlainen vaikutus on havaittu myös muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumarvot: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikaista käyttöä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4). Lisäksi on raportoitu perifeeristä turvotusta, veren kreatiinipitoisuuden nousua ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) sekä suun limakalvon reaktiot.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia on määrätty laajasti useiden vuosien ajan ja toistuvasti suuremmilla annoksilla kuin mitä Sprimeo HCT sisältää. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pelkästään tiatsididiureetteja käyttävillä potilailla, mukaan lukien hydroklooritiatsidi:

Veri ja imukudos	
Harvinainen:	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa
Hyvin harvinainen:	Agranulosytoosi, luuydinlama, hemolyyttinen anemia, leukopenia
Tuntematon:	Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen:	Yliherkkyys
Aineenvaihdusta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Hypokalemia
Yleinen:	Hyperurikemia, hypomagnesemia, hyponatremia
Harvinainen:	Hyperkalsemia, hyperglykemia, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen
Hyvin harvinainen:	Hypokloreeminen alkaloosi
Psyykkiset häiriöt	
Harvinainen:	Masentuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Harvinainen:	Huimaus, päänsärky, parestesiat
Silmät	
Harvinainen:	Näön heikkeneminen
Tuntematon:	Akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	
Harvinainen:	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleinen:	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen:	Hengitysvaikeus (mm. pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Ruokahalun väheneminen, lievä pahoinvointi ja oksentelu
Harvinainen:	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ummetus, ripuli
Hyvin harvinainen:	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Harvinainen:	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen:	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot
Harvinainen:	Valoyliherkkyysreaktiot
Hyvin harvinainen:	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihossa, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen, nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Tuntematon:	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon:	Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon:	Munuaisten toimintahäiriö, äkillinen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	Impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon:	Astenia, kuume
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousu
Harvinainen:	Glukoosivirtsaisuus

4.9 Yliannostus

Primeo HCT -yliannoksen hoidosta ei ole tietoa. Yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireeni alentaa verenpainetta.

Hydroklooritiatsidiyliannoksen yhteydessä esiintyy liiallisen voimakkaasta diureesista johtuvaa elektrolyyttivajausta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja nestehukkaa. Yliannoksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihas-spasmeja ja/tai johtaa sydämen rytmihäiriöiden pahenemiseen, jos potilas käyttää samanaikaisesti digitaalisglykosideja tai tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä. Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, on aloitettava elintoimintoja tukeva hoito.

Hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoito ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniininestäjät (aliskireeni) ja diureetit (hydroklooritiatsidi), ATC-koodi: C09XA52

Essentiaalisen hypertension hoitoon käytettävä Primeo HCT sisältää kahta verenpainelääkettä: Aliskireenia, joka on suora reniininestäjä ja tiatsididiureetteihin kuuluvaa hydroklooritiatsidia. Lääkkeiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, ja kun niitä käytetään yhdessä, saavutetaan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, jolloin verenpaine alenee tehokkaammin kuin käytettäessä jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta ainoana lääkkeenä.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää RAA-järjestelmää sen aktivaatiokohdassa estämällä reniiniensyymien toimintaa, jolloin angiotensinogeenin muuntuminen angiotensiini I:ksi estyy ja angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuudet pienenevät. Muut RAA-järjestelmää estävät lääkeaineet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II –reseptorin salpaajat) aiheuttavat plasman reniiniaktiivisuuden kompensatorisen suurenemisen, kun taas aliskireenihoito pienentää verenpainepotilaiden plasman reniiniaktiivisuutta noin 50-80 %. Reniiniaktiivisuuden havaittiin pienenevän samaan tapaan, kun aliskireenia käytettiin yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Plasman reniiniaktiivisuuteen kohdistuvien vaikutusten kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Aliskireenin anto hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa 150 mg tai 300 mg annoksina alensi annosriippuvaisesti sekä systolista että diastolista verenpainetta, ja vaikutus säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun). Alimman pitoisuuden ja huippupitoisuuden aikaisen diastolisen vasteen välinen suhde oli 98 % 300 mg:n annoksella. 85-90 % maksimaalisesta antihypertensiivisestä vaikutuksesta tuli esille 2 viikossa. Verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa (12 kk ajan) ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton.

Yhdistelmähoitotutkimuksissa aliskireenia on käytetty samanaikaisesti hydroklooritiatsidin (diureetti), amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) ja atenololin (beetasalpaaja) kanssa. Nämä yhdistelmähoidot olivat tehokkaita ja hyvin siedettyjä.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriiliä (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen laskun (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei havaittu näyttöä ensimmäisen annoksen aiheuttamasta hypotensiosta eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi useiden viikkojen kuluessa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle. Hoidon päättymisen yhteydessä ei todettu verenpaineen nousua eikä plasman reniiniaktiivisuuden suurenemista (rebound-vaikutusta).

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvauksen ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetesta ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaishäiriöt.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötynyt aliskireenihoidosta. Alustavat tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,09 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 0,97, 1,22, 2-suuntainen $p=0,17$). Lisäksi haittatapahtumien kuten munuaiskomplikaatiot (4,7 % vs 3,3 %), hyperkalemia (36,9 % vs 27,1 %), hypotensio (18,4 % vs 14,6 %) ja aivohalvaus (2,7 % vs 2,0 %), todettiin olevan yleisimpiä aliskireenillä kuin plasebolla. Ei-fataalien aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaaliossa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaaliossa kiemuratiehyessä. Tiatsididiureetit vaikuttavat kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta ja estämällä siten Na^+Cl^- -kotransportterin toimintaa. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinsyöttämismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin eritystä yhtä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumarvot pienenevät.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Yli 3 900 hypertensiopotilasta käytti Primeo HCT -hoitoa kerran vuorokaudessa kliinisissä tutkimuksissa.

Hypertensiopotilailla Primeo HCT -valmisteen ottaminen kerran päivässä alensi annosriippuvaisesti sekä systolista että diastolista verenpainetta. Vaikutus säilyi koko 24 tunnin pituisen annosvälin ajan. Suuri osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta tulee esille 1 viikossa, ja maksimivaikutus saavutetaan yleensä 4 viikossa. Verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Kerta-annoksella yhdistelmävalmistetta saavutettiin 24 tuntia kestävä antihypertensiivinen vaikutus. Kun aliskireenihoito (pelkkä aliskireeni tai aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito) lopetettiin, verenpaine palasi vähitellen (3-4 viikossa) kohti lähtötilanteen arvoja, eikä mitään viitteitä rebound-vaikutuksesta havaittu.

Primeo HCT -hoitoa tutkittiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneiden 2 762 hypertensiopotilaan diastolinen verenpaine oli ≥ 95 mmHg ja < 110 mmHg (verenpaine lähtötilanteessa keskimäärin 153,6/99,2 mmHg). Tässä tutkimuksessa 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg suuruiset Primeo HCT -annokset alensivat (systolista/diastolista) verenpainetta annosriippuvaisesti niin, että 150 mg/12,5 mg annos alensi verenpainetta 17,6/11,9 mmHg ja 300 mg/25 mg annos 21,2/14,3 mmHg verrattuna lumehoittoon, joka sai aikaan 7,5/6,9 mmHg aleneman. Näitä yhdistelmäannoksia käytettäessä verenpaine aleni myös merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä vastaavia annoksia pelkkää aliskireeniä tai hydroklooritiatsidia. Aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää käytettäessä välttyttiin plasman reniiniaktiivisuuden reaktiiviselta suurenemiselta, jota esiintyy pelkän hydroklooritiatsidihoidon yhteydessä.

Kun Primeo HCT -valmistetta käytettiin verenpainepotilailla, joiden verenpaine oli huomattavasti koholla (systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg ja/tai diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg), systolinen/diastolinen verenpaine saatiin merkitsevästi useammin hallintaan ($< 140/90$ mmHg) 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg suuruisilla Primeo HCT -annoksilla ilman annostitrausta monoterapiasta, kuin käytettäessä jompaakumpaa valmistetta monoterapiana. Tässä potilaspopulaatiossa Primeo HCT (150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg) alensi systolista/diastolista verenpainetta 20,6/12,4 mmHg – 24,8/14,5 mmHg, mikä oli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä jompaakumpaa lääkettä monoterapiana. Yhdistelmähoidon turvallisuus vastasi sen vaikuttavien aineiden turvallisuutta, kun niitä käytetään monoterapiana, riippumatta hypertension vaikeusasteesta ja muiden kardiovaskulaaristen riskitekijöiden mahdollisesta olemassaolosta. Hypotensio ja siihen liittyvät haittatapahtumat olivat melko harvinaisia yhdistelmähoitoa käytettäessä, eikä niiden esiintyvyys suurentunut iäkkäillä potilailla.

Kun 880 potilasta, joilla aliskireeni 300 mg ei tuottanut riittävää vastetta, satunnaistettiin saamaan aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa 300 mg/25 mg annoksina, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 15,8/11,0 mmHg eli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä 300 mg aliskireeniannoksia monoterapiana. Kun taas 722 potilasta, joilla 25 mg hydroklooritiatsidihoito ei tuottanut riittävää vastetta, satunnaistettiin toisessa tutkimuksessa saamaan aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa 300 mg/25 mg annoksina, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 16,78/10,7 mmHg eli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä 25 mg hydroklooritiatsidiannoksia monoterapiana.

Eräässä toisessa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin Sprimeo HCT -hoidon tehoa ja turvallisuutta 489 lihavalla hypertensiopotilaalla, joilla hydroklooritiatsidihoito 25 mg annoksilla ei tuottanut hoitovastetta (lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine 149,4/96,8 mmHg). Tässä vaikeahoitoisessa potilaspopulaatiossa Sprimeo HCT alensi (systolista/diastolista) verenpainetta 15,8/11,9 mmHg, kun taas irbesartaani/hydroklooritiatsidihoidolla vastaavat lukemat olivat 15,4/11,3 mmHg, amlodipiini/hydroklooritiatsidihoidolla 13,6/10,3 mmHg ja pelkällä hydroklooritiatsidihoidolla 8,6/7,9 mmHg. Sprimeo HCT -hoidon turvallisuus oli verrattavissa hydroklooritiatsidin käyttöön monoterapiana.

Kun tutkimuksessa satunnaistettiin 183 vaikeaa hypertensiota (istuma-asennossa mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin ≥ 105 ja < 120 mmHg) sairastavaa potilasta, todettiin, että aliskireenihoito (johon voitiin yhdistää tarvittaessa 25 mg hydroklooritiatsidihoito) alensi verenpainetta turvallisesti ja tehokkaasti.

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta otetun aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1-3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2-3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät $C_{\max}$ -arvoja 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5-7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella saavutettavat pitoisuudet.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti ekstravaskulaariseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47-51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Metabolia ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34-41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (91 % suun kautta otetun annoksen radioaktiivisuudesta). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähden suhteessa hieman enemmän. 75-600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ($t_{\max}$ noin 2 h). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasman pitoisuuksiin.

Metabolia ja eliminaatio

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Kun Primeo HCT -tabletteja otetaan suun kautta, plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva mediaaniaika on aliskireenin kohdalla 1 tunti ja hydroklooritiatsidin kohdalla 2,5 tuntia.

Primeo HCT -tablettien imeytymisnopeus ja imeytyvä osuus vastaavat aliskireenin ja hydroklooritiatsidin biologista hyötyosuutta, kun näitä käytetään monoterapiana. Ruoan on havaittu vaikuttavan Primeo HCT -valmisteeseen samaan tapaan kuin sen vaikuttaviin aineisiin, kun niitä käytetään erikseen monoterapiana.

Ominaisuudet potilaissa

Primeo HCT -valmisteen on todettu olevan tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindexistä ja etnisestä taustasta.

Aliskireenin farmakokinetiikka ei muutu merkitsevästi, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksasairaus. Primeo HCT -hoidon aloitusannoksen muuttaminen ei siis ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Primeo HCT -hoidosta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoja. Primeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Primeo HCT -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on anuria tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja Primeo HCT:n käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisenä, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Sprimeo HCT -hoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Lapsipotilaita koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireenin farmakologisissa turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ilmennyt keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Toistuvais-annosten toksisuutta koskevien eläintutkimusten löydökset vastasivat aliskireenin tiedossa olevaa paikallista ärsytyspotentiaalia ja odotettuja farmakologisia vaikutuksia. Aliskireenin ei todettu olevan karsinogeeninen 2 vuoden tutkimuksessa rotalla eikä 6 kk tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adeno-karsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Aliskireeni ei ollut millään tavalla mutageeninen, alkio- eikä sikiötoksinen eikä teratogeeninen. Se ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä pre- tai postnataaliseen kehitykseen.

Ennen hydroklooritiatsidin käyttöä ihmisellä tehtiin prekliinisiä tutkimuksia, joihin kuului *in vitro* geenitoksisuustestejä ja lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia jyrsijöillä. Hydroklooritiatsidin käytöstä on runsaasti kliinistä tietoa, joka on huomioitu asianmukaisissa kohdissa.

2 ja 13 viikon toksisuustutkimuksissa havaitut löydökset olivat linjassa pelkkää aliskireeni- tai hydroklooritiatsidihoitoa saaneilla potilailla aiemmin tehtyjen havaintojen kanssa. Mitään uusia tai odottamattomia löydöksiä, joilla olisi merkitystä valmisteen käytölle ihmisellä, ei havaittu. Lisääntynyttä solujen rakkulotumista lisämunuaisen zona glomerulosassa havaittiin rotilla tehdyssä 13 viikon toksisuustutkimuksessa. Löydös havaittiin hydroklooritiatsidilla hoidetuilla eläimillä, mutta ei pelkkää aliskireeniä tai vehikkeliä saaneilla. Havaittu muutos oli hyvin lievä kaikilla eläimillä, eikä sen lisääntymisestä aliskireeni/hydroklooritiatsidiyhdistelmähoidon yhteydessä todettu viitteitä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Laktoosimonohydraatti
Vehnätärkkelys
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki

Päällyste:

Talkki
Hypromelloosi
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PA/Alu/PVC – Alu -läpipainopakkaukset:

Pakkaukset, joissa 7, 14, 28, 30, 50 tai 56 tablettia.

Monipakkaukset, joissa 90, 98 tai 280 tablettia.

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) – Alu -läpipainopakkaukset:

Pakkaukset, joissa 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.

Pakkaukset (yksittäispakatut läpipainopakkaukset), joissa 56 x 1 tablettia.

Monipakkaukset, joissa 280 tablettia.

Monipakkaukset (yksittäispakatut läpipainopakkaukset), joissa 98 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/021-040

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.06.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet: Yksi tabletti sisältää 25 mg laktoosimonohydraattia ja 24,5 mg vehnätärkkelystä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Violetinvalkoinen, kaksoiskupera, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painomerkintä ”CVT” ja toisella ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

Sprimeo HCT on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä aliskireenillä tai hydroklooritiatsidilla.

Sprimeo HCT on tarkoitettu korvaamaan aiempi hoito potilailla, joiden verenpaine on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä aliskireenia ja hydroklooritiatsidia yhtä aikaa yhdistelmävalmisteen sisältämällä annoksilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Suositusannos on yksi Sprimeo HCT -tabletti vuorokaudessa. Sprimeo HCT tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Sprimeo HCT:n kanssa.

Suuri osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta tulee esille 1 viikossa, ja maksimivaikutus saavutetaan yleensä 4 viikossa.

Annostus, kun verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä aliskireeni- tai hydroklooritiatsidihoidolla

On suositeltavaa titrata molempien vaikuttavien aineiden annokset erikseen ennen kiinteään yhdistelmävalmisteeseen siirtymistä. Siirtymistä suoraan monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg -vahvuutta voidaan käyttää potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan pelkällä 300 mg aliskireeniannoksella, 12,5 mg hydroklooritiatsidiannoksella tai Sprimeo HCT -valmisteen 150 mg/12,5 mg -vahvuudella.

Jos verenpainetta ei saada hallintaan 2-4 hoitoviikon kuluessa, Sprimeo HCT -annosta voidaan nostaa enintään tasolle 300 mg/25 mg kerran vuorokaudessa. Annos määritetään yksilöllisesti, ja sitä muutetaan potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Annostus, kun aliskireenin ja hydroklooritiatsidin monoterapiasta siirrytään Sprimeo HCT -valmisteeseen

Hoidon helpottamiseksi potilaat, jotka käyttävät aliskireenia ja hydroklooritiatsidia erillisinä valmisteina, voivat siirtyä käyttämään kiinteää Sprimeo HCT -yhdistelmävalmistetta, joka sisältää samat määrät kyseisiä vaikuttavia aineita.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on anuria ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Sprimeo HCT:n samanaikainen käyttö yhdessä angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) tai angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) kanssa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Suositeltu aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäälennemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Lapsipotilaat

Sprimeo HCT -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille (ks. kohta 6.1) tai muille sulfonamidijohdoksille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Periytyvä tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Anuria
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia ja oireinen hyperurikemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).
- Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Sydämen vajaatoiminta

Aliskireenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association (NYHA) luokitus III-IV). Primeo HCT -hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta, sillä hoidon tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla on vain rajallisesti kliinistä tietoa.

Angioödeema

Angioödemaa tai angioödemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos angioödemaa ilmenee, Primeo HCT-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seurantaa tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Jos kielen, äänihuulten ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Natriumin puute ja/tai nestehukka

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suurilla diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Primeo HCT -hoidon aloittamisen jälkeen. Primeo HCT -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Primeo HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiata tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiata. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan-menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenaalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia, Primeo HCT-hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtaso korjautuu ja on vakaa. Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi kehittyä hypokalemiata, mutta samanaikainen aliskireenihoido saattaa vähentää diureettien aikaansaamaa hypokalemiata. Hypokalemian riski on suurempi, jos potilaalla on maksakirroosi, diureesi on kiihtynyt, potilas ei saa suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Toisaalta markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin yhteiskäyttö ACE:n tai ATR-salpaajien estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoido tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Primeo HCT -hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Ei ole näyttöä siitä, että Primeo HCT vähentäisi tai estäisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievää, eikä vaadi hoitoa.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Primeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Primeo HCT-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoido tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhas toiminnan tutkimuksia.

Munuaisten vajaatoiminta- ja munuaisensiirtopotilaat

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atsotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Sprimeo HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seurantaa mukaan lukien kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuudet. Sprimeo HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai anuriasta kärsivien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (GFR on ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Sprimeo HCT-hoidon käytöstä hiljattain munuaissiirteen saaneilla potilailla ei ole kokemusta.

Aliskireenia, kuten muitakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Maksan vajaatoiminta

Tiatsidien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, sillä pienetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset saattavat johtaa maksakoomaan. Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla Sprimeo HCT:n käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin johdosta Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

Sprimeo HCT -hoidon käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole kliinistä kokemusta.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

300 mg aliskireenin samanaikainen anto 200 mg ketokonatsolin tai 240 mg verapamiilin kanssa johti aliskireenipitoisuuksien (AUC) suurenemiseen 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia kohtalaisten P-glykoproteiinin estäjien, kuten ketokonatsolin tai verapamiilin, kanssa (ks. kohta 4.5).

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisvaltimon ahtauma ja renovaskulaarinen hypertensio

Primeo HCT -hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli- ja triglyseridi- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa. Primeo HCT:n käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus (ks. kohta 4.3).

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Primeo HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä (ks. kohta 4.3). Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisi kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Primeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Primeo HCT-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Primeo HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

Yleistä

Jos potilaalla ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, Sprimeo HCT -hoito tulee lopettaa.

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen iskeemistä sydänsairautta tai iskeemistä kardiovaskulaarisairautta sairastavilla potilailla.

Hydroklooritiatsidin aiheuttamia yliherkkyysoireita saattaa esiintyä, mutta ne ovat kuitenkin yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai astmaa.

Apuaineet

Sprimeo HCT sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Sprimeo HCT sisältää vehnätärkkelystä. Se sopii henkilöille, joilla on keliakia. Potilaiden, joilla on vehnäallergia (eroaa keliakiasta), ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoa Sprimeo HCT:n yhteisvaikutuksista

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet: Aliskireenin kaliumia säästävä vaikutus vähentää hydroklooritiatsidin kaliumvajausta aiheuttavaa vaikutusta. On kuitenkin todennäköistä, että hydroklooritiatsidin vaikutus seerumin kaliumarvoihin voimistuu, jos potilas käyttää myös muita lääkevalmisteita, joiden käytön yhteydessä voi esiintyä kaliumvajausta ja hypokalemiata (esim. muut kaliureettiset diureetit, kortikosteroidit, laksatiivit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH), amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini, salisyylisäilytysjohdokset). Toisaalta samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai muiden lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Lääkevalmisteet, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa: Seerumin kaliumarvojen säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos Sprimeo HCT -hoitoa käytetään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa (esim. digitaalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet: NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeet voivat myös heikentää hydroklooritiatsidin diureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja hydroklooritiatsidin sekä NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi Sprimeo HCT-valmisteen yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Muut verenpainelääkkeet: Primeo HCT -hoidon antihypertensiivinen vaikutus saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Lisätietoa aliskireenin yhteisvaikutuksista

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Aliskireenin kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, fenofibraatti, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti, digoksiini, metformiini, amlodipiini, atorvastatiini, simetidiini ja hydroklooritiatsidi. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. Jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti aliskireenin kanssa, kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa.

P-glykoproteiini –yhteisvaikutukset: Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoiija, vähensi tutkimuksissa aliskireenin hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoiijat (mäkikuuma) voivat pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenillä, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosisä / plasma -pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosisä - kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp – kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

Voimakkaat P-gp:n estäjät: Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät: Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeuttiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

P-gp:n substraattit tai heikot estäjät: Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %.

Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät: Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

Greippimehu: Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja $C_{\max}$:in pienenemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pieneneminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Primeo HCT:n kanssa.

Furosemidi: Kun aliskireenia annettiin yhdessä furosemidin kanssa, furosemidin AUC-arvo pieneni 28 % ja $C_{\max}$ 49 %. Siksi on suositeltavaa seurata hoidon vaikutuksia furosemidihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä, jotta mahdollinen alilääkitys kliinisen nesteylikuormituksen yhteydessä voidaan välttää.

Varfariini: Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa: Runsasrasvaisten aterioiden on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä oleellisesti.

Lisätietoa hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa, jos niitä käytetään samanaikaisesti:

Litium: Tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, joten hydroklooritiatsidin käyttö saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Litiumin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumarvojen huolellinen seuranta samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa.

Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa: Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.

Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkeaineet: Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.

Digoksiini tai muut digitalisglykosidit: Tiatsidihoidon haittavaikutuksena voi esiintyä hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalksen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille

D-vitamiini ja kalsiumsuolat: Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet): Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi: Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Kihti­lääkkeet: Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet: Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidi­tyyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

Amantadiini: Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Ioninvaihtajaresiinit: Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

Sytotoksiset aineet: Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit: Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet: Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.

Metyylidopa: Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiasia potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyyli­dopaa.

Jodipitoiset varjoaineet: Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kanilla (ks. kohta 5.3). Muiden suoraan RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käyttöön raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana on liittynyt vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Yhdistelmällä ei ole tehty spesifisiä kliinisiä tutkimuksia, joten Sprimeo HCT -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Sprimeo HCT on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). Naisen tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta sopivaa hoitoa jo ennen suunniteltua raskautta. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, Sprimeo HCT -hoito tulee lopettaa mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö aliskireeni äidinmaitoon ihmisellä. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Sprimeo HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Sprimeo HCT -hoitoa käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Sprimeo HCT-hoito ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn, eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että verenpainelääkityksen aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoito

Sprimeo HCT -hoidon turvallisuutta on arvioitu yhdeksässä kliinisessä tutkimuksessa yli 3 900 potilaalla, joista yli 700 sai hoitoa yli 6 kk ajan ja 190 potilasta yli 1 vuoden ajan. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden ei todettu olevan yhteydessä sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun eikä etniseen alkuperään. Sprimeo HCT -hoidon haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon enintään 300 mg/25 mg annoksia käytettäessä. Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä, ja ne ovat vain harvoin johtaneet hoidon lopettamiseen. Yleisin Sprimeo HCT -hoidon yhteydessä havaittu haittavaikutus on ripuli. Sprimeo HCT -yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla ja hydroklooritiatsidilla) raportoituja, ja omissa taulukoissaan lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Sprimeo HCT:n käytön yhteydessä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli

Ripuli: Ripuli on aliskireenin annosriippuvainen haittavaikutus. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ripulia esiintyi 1,3 %:lla Primeo HCT –hoitoa, 1,4 %:lla aliskireeni- ja 1,9 %:lla hydroklooritiatsidihoitoa saaneista potilaista.

Seerumin kaliumarvot: Suuressa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin (150 mg tai 300 mg) ja hydroklooritiatsidin (12,5 mg tai 25 mg) vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumarvoihin likimäärin kumosivat toisensa monilla potilailla. Joillakin potilailla jompikumpi vaikutus saattaa dominoida. Riskipotilaiden seerumin kaliumarvoja tulee seurata sopivin väliajoin mahdollisten elektrolyytitasapainon häiriöiden varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

Primeo HCT -hoidon yhteydessä saattaa esiintyä muita haittavaikutuksia, joita on ilmoitettu aiemmin jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta käytettäessä, vaikka niitä ei olekaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Aliskireeni

Enintään 300 mg aliskireeniannoksia käytettäessä haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli samaa luokkaa kuin lumehoidon yhteydessä. Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä, ja ne ovat vain harvoin johtaneet hoidon lopettamiseen. Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Tunnetut aliskireenin haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa käyttäen samaa luokittelua kuin aiemmin kiinteällä yhdistelmävalmisteella.

Hermosto

Yleinen: Heitehuimaus

Verisuonisto

Melko harvinainen: Hypotensio

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Yliherkkyysoireet

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: Ihottuma, vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot

Harvinainen: Angioödeema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Perifeerinen ödeema

Tutkimukset

Yleinen: Hyperkalemia

Harvinainen: Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku

Harvinainen: Veren kreatiinipitoisuuden nousu

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt angioödemaa ja yliherkkyyssreaktioita. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödemaa ja yliherkkyyssreaktioita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana, ja sen ilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon javertailuvalmisteseeseen.

Angioödematapauksia tai angioödemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Yliherkkyyssreaktioita on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen.

Minkä tahansa yliherkkyyssreaktion/angioödemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyyssreaktiota.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Samanlainen vaikutus on havaittu myös muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumarvot: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikaista käyttöä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4). Lisäksi on raportoitu perifeeristä turvotusta, veren kreatiniinipitoisuuden nousua ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) sekä suun limakalvon reaktiot.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia on määrätty laajasti useiden vuosien ajan ja toistuvasti suuremmilla annoksilla kuin mitä Sprimeo HCT sisältää. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pelkästään tiatsididiureetteja käyttävillä potilailla, mukaan lukien hydroklooritiatsidi:

Veri ja imukudos	
Harvinainen:	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa
Hyvin harvinainen:	Agranulosytoosi, luuydinlama, hemolyytinen anemia, leukopenia
Tuntematon:	Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen:	Yliherkkyys
Aineenvaihdusta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Hypokalemia
Yleinen:	Hyperurikemia, hypomagnesemia, hyponatremia
Harvinainen:	Hyperkalsemia, hyperglykemia, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen
Hyvin harvinainen:	Hypokloreeminen alkaloosi
Psyykkiset häiriöt	
Harvinainen:	Masentuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Harvinainen:	Huimaus, päänsärky, parestesiat
Silmät	
Harvinainen:	Näön heikkeneminen
Tuntematon:	Akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	
Harvinainen:	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleinen:	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen:	Hengitysvaikeus (mm. pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Ruokahalun väheneminen, lievä pahoinvointi ja oksentelu
Harvinainen:	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ummetus, ripuli
Hyvin harvinainen:	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Harvinainen:	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen:	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot
Harvinainen:	Valoyliherkkyysreaktiot
Hyvin harvinainen:	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihossa, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen, nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Tuntematon:	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon:	Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon:	Munuaisten toimintahäiriö, äkillinen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	Impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon:	Astenia, kuume
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousu
Harvinainen:	Glukoosivirtsaisuus

4.9 Yliannostus

Primeo HCT -yliannoksen hoidosta ei ole tietoa. Yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireeni alentaa verenpainetta.

Hydroklooritiatsidiyliannoksen yhteydessä esiintyy liiallisen voimakkaasta diureesista johtuvaa elektrolyyttivajausta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja nestehukkaa. Yliannoksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihas-spasmeja ja/tai johtaa sydämen rytmihäiriöiden pahenemiseen, jos potilas käyttää samanaikaisesti digitaalisglykosideja tai tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä. Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, on aloitettava elintoimintoja tukeva hoito.

Hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalisesta puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoito ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniininestäjät (aliskireeni) ja diureetit (hydroklooritiatsidi), ATC-koodi: C09XA52

Essentiaalisen hypertension hoitoon käytettävä Primeo HCT sisältää kahta verenpainelääkettä: Aliskireenia, joka on suora reniininestäjä ja tiatsididiureetteihin kuuluvaa hydroklooritiatsidia. Lääkkeiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, ja kun niitä käytetään yhdessä, saavutetaan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, jolloin verenpaine alenee tehokkaammin kuin käytettäessä jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta ainoana lääkkeenä.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää RAA-järjestelmää sen aktivaatiokohdassa estämällä reniiniensyymien toimintaa, jolloin angiotensinogeenin muuntuminen angiotensiini I:ksi estyy ja angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuudet pienenevät. Muut RAA-järjestelmää estävät lääkeaineet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II –reseptorin salpaajat) aiheuttavat plasman reniiniaktiivisuuden kompensatorisen suurenemisen, kun taas aliskireenihoito pienentää verenpainepotilaiden plasman reniiniaktiivisuutta noin 50-80 %. Reniiniaktiivisuuden havaittiin pienenevän samaan tapaan, kun aliskireenia käytettiin yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Plasman reniiniaktiivisuuteen kohdistuvien vaikutusten kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Aliskireenin anto hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa 150 mg tai 300 mg annoksina alensi annosriippuvaisesti sekä systolista että diastolista verenpainetta, ja vaikutus säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun). Alimman pitoisuuden ja huippupitoisuuden aikaisen diastolisen vasteen välinen suhde oli 98 % 300 mg:n annoksella. 85-90 % maksimaalisesta antihypertensiivisestä vaikutuksesta tuli esille 2 viikossa. Verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa (12 kk ajan) ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton.

Yhdistelmähoitotutkimuksissa aliskireenia on käytetty samanaikaisesti hydroklooritiatsidin (diureetti), amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) ja atenololin (beetasalpaaja) kanssa. Nämä yhdistelmähoidot olivat tehokkaita ja hyvin siedettyjä.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriiliä (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei havaittu näyttöä ensimmäisen annoksen aiheuttamasta hypotensiosta eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi useiden viikkojen kuluessa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle. Hoidon päättymisen yhteydessä ei todettu verenpaineen nousua eikä plasman reniiniaktiivisuuden suurenemista (rebound-vaikutusta).

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvauksen ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetesta ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaiskomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötynyt aliskireenihoidosta. Alustavat tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,09 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 0,97, 1,22, 2-suuntainen $p=0,17$). Lisäksi haittatapahtumien kuten munuaiskomplikaatiot (4,7 % vs 3,3 %), hyperkalemia (36,9 % vs 27,1 %), hypotensio (18,4 % vs 14,6 %) ja aivohalvaus (2,7 % vs 2,0 %), todettiin olevan yleisimpiä aliskireenillä kuin plasebolla. Ei-fataalien aivohalvauksen määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalisessa kiemuratiehyessä. Munuais-kuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalisessa kiemuratiehyessä. Tiatsididiureetit vaikuttavat kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta ja estämällä siten Na^+Cl^- -kotransportterin toimintaa. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin eritystä yhtä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumarvot pienenevät.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Yli 3 900 hypertensiopotilasta käytti Primeo HCT -hoitoa kerran vuorokaudessa kliinisissä tutkimuksissa.

Hypertensiopotilailla Primeo HCT -valmisteen ottaminen kerran päivässä alensi annosriippuvaisesti sekä systolista että diastolista verenpainetta. Vaikutus säilyi koko 24 tunnin pituisen annosvälin ajan. Suuri osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta tulee esille 1 viikossa, ja maksimivaikutus saavutetaan yleensä 4 viikossa. Verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Kerta-annoksella yhdistelmävalmistetta saavutettiin 24 tuntia kestävä antihypertensiivinen vaikutus. Kun aliskireenihoito (pelkkä aliskireeni tai aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito) lopetettiin, verenpaine palasi vähitellen (3-4 viikossa) kohti lähtötilanteen arvoja, eikä mitään viitteitä rebound-vaikutuksesta havaittu.

Primeo HCT -hoitoa tutkittiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneiden 2 762 hypertensiopotilaan diastolinen verenpaine oli ≥ 95 mmHg ja < 110 mmHg (verenpaine lähtötilanteessa keskimäärin 153,6/99,2 mmHg). Tässä tutkimuksessa 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg suuruiset Primeo HCT -annokset alensivat (systolista/diastolista) verenpainetta annosriippuvaisesti niin, että 150 mg/12,5 mg annos alensi verenpainetta 17,6/11,9 mmHg ja 300 mg/25 mg annos 21,2/14,3 mmHg verrattuna lumehoitoon, joka sai aikaan 7,5/6,9 mmHg aleneman. Näitä yhdistelmäannoksia käytettäessä verenpaine aleni myös merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä vastaavia annoksia pelkkää aliskireeniä tai hydroklooritiatsidia. Aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää käytettäessä välttyttiin plasman reniiniaktiivisuuden reaktiiviselta suurenemiselta, jota esiintyy pelkän hydroklooritiatsidihoidon yhteydessä.

Kun Primeo HCT -valmistetta käytettiin verenpainepotilailla, joiden verenpaine oli huomattavasti koholla (systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg ja/tai diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg), systolinen/diastolinen verenpaine saatiin merkitsevästi useammin hallintaan ($< 140/90$ mmHg) 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg suuruisilla Primeo HCT -annoksilla ilman annostitrausta monoterapiasta, kuin käytettäessä jompaakumpaa valmistetta monoterapiana. Tässä potilaspopulaatiossa Primeo HCT (150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg) alensi systolista/diastolista verenpainetta 20,6/12,4 mmHg – 24,8/14,5 mmHg, mikä oli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä jompaakumpaa lääkettä monoterapiana. Yhdistelmähoidon turvallisuus vastasi sen vaikuttavien aineiden turvallisuutta, kun niitä käytetään monoterapiana, riippumatta hypertension vaikeusasteesta ja muiden kardiovaskulaaristen riskitekijöiden mahdollisesta olemassaolosta. Hypotensio ja siihen liittyvät haittatapahtumat olivat melko harvinaisia yhdistelmähoitoa käytettäessä, eikä niiden esiintyvyys suurentunut iäkkäillä potilailla.

Kun 880 potilasta, joilla aliskireeni 300 mg ei tuottanut riittävää vastetta, satunnaistettiin saamaan aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa 300 mg/25 mg annoksina, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 15,8/11,0 mmHg eli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä 300 mg aliskireeniannoksia monoterapiana. Kun taas 722 potilasta, joilla 25 mg hydroklooritiatsidihoito ei tuottanut riittävää vastetta, satunnaistettiin toisessa tutkimuksessa saamaan aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa 300 mg/25 mg annoksina, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 16,78/10,7 mmHg eli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä 25 mg hydroklooritiatsidiannoksia monoterapiana.

Eräässä toisessa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin Sprimeo HCT -hoidon tehoa ja turvallisuutta 489 lihavalla hypertensiopotilaalla, joilla hydroklooritiatsidihoito 25 mg annoksilla ei tuottanut hoitovastetta (lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine 149,4/96,8 mmHg). Tässä vaikeahoitoisessa potilaspopulaatiossa Sprimeo HCT alensi (systolista/diastolista) verenpainetta 15,8/11,9 mmHg, kun taas irbesartaani/hydroklooritiatsidihoidolla vastaavat lukemat olivat 15,4/11,3 mmHg, amlodipiini/hydroklooritiatsidihoidolla 13,6/10,3 mmHg ja pelkällä hydroklooritiatsidihoidolla 8,6/7,9 mmHg. Sprimeo HCT -hoidon turvallisuus oli verrattavissa hydroklooritiatsidin käyttöön monoterapiana.

Kun tutkimuksessa satunnaistettiin 183 vaikeaa hypertensiota (istuma-asennossa mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin ≥ 105 ja < 120 mmHg) sairastavaa potilasta, todettiin, että aliskireenihoito (johon voitiin yhdistää tarvittaessa 25 mg hydroklooritiatsidihoito) alensi verenpainetta turvallisesti ja tehokkaasti.

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta otetun aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1-3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2-3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät $C_{\max}$ -arvoja 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5-7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella saavutettavat pitoisuudet.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti ekstravaskulaariseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47-51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Metabolia ja eliminatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34-41 tuntia). Aliskireeni eliminoiduu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (91 % suun kautta otetun annoksen radioaktiivisuudesta). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähden suhteessa hieman enemmän. 75-600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ($t_{\max}$ noin 2 h). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasman pitoisuuksiin.

Metabolia ja eliminaatio

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Kun Primeo HCT -tabletteja otetaan suun kautta, plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva mediaaniaika on aliskireenin kohdalla 1 tunti ja hydroklooritiatsidin kohdalla 2,5 tuntia.

Primeo HCT -tablettien imeytymisnopeus ja imeytyvä osuus vastaavat aliskireenin ja hydroklooritiatsidin biologista hyötyosuutta, kun näitä käytetään monoterapiana. Ruoan on havaittu vaikuttavan Primeo HCT -valmisteeseen samaan tapaan kuin sen vaikuttaviin aineisiin, kun niitä käytetään erikseen monoterapiana.

Ominaisuudet potilaissa

Primeo HCT -valmisteen on todettu olevan tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindexistä ja etnisestä taustasta.

Aliskireenin farmakokinetiikka ei muutu merkitsevästi, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksasairaus. Primeo HCT -hoidon aloitusannoksen muuttaminen ei siis ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Primeo HCT -hoidosta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoja. Primeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Primeo HCT -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on anuria tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja Primeo HCT:n käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa ($C_{\max}$ muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisenä, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Sprimeo HCT -hoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Lapsipotilaita koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireenin farmakologisissa turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ilmennyt keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Toistuvaisannosten toksisuutta koskevien eläintutkimusten löydökset vastasivat aliskireenin tiedossa olevaa paikallista ärsytyspotentiaalia ja odotettuja farmakologisia vaikutuksia. Aliskireenin ei todettu olevan karsinogeeninen 2 vuoden tutkimuksessa rotalla eikä 6 kk tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adeno-karsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Aliskireeni ei ollut millään tavalla mutageeninen, alkio- eikä sikiötoksinen eikä teratogeeninen. Se ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä pre- tai postnataaliseen kehitykseen.

Ennen hydroklooritiatsidin käyttöä ihmisellä tehtiin prekliinisiä tutkimuksia, joihin kuului *in vitro* geenitoksisuustestejä ja lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia jyrsijöillä. Hydroklooritiatsidin käytöstä on runsaasti kliinistä tietoa, joka on huomioitu asianmukaisissa kohdissa.

2 ja 13 viikon toksisuustutkimuksissa havaitut löydökset olivat linjassa pelkkää aliskireeni- tai hydroklooritiatsidihoitoa saaneilla potilailla aiemmin tehtyjen havaintojen kanssa. Mitään uusia tai odottamattomia löydöksiä, joilla olisi merkitystä valmisteen käytölle ihmisellä, ei havaittu. Lisääntynyttä solujen rakkulotumista lisämunuaisen zona glomerulosassa havaittiin rotilla tehdyssä 13 viikon toksisuustutkimuksessa. Löydös havaittiin hydroklooritiatsidilla hoidetuilla eläimillä, mutta ei pelkkää aliskireeniä tai vehikkeliä saaneilla. Havaittu muutos oli hyvin lievä kaikilla eläimillä, eikä sen lisääntymisestä aliskireeni/hydroklooritiatsidiyhdistelmähoidon yhteydessä todettu viitteitä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Laktoosimonohydraatti
Vehnätärkkelys
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki

Päällyste:

Talkki
Hypromelloosi
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PA/Alu/PVC – Alu -läpipainopakkaukset:

Pakkaukset, joissa 7, 14, 28, 30, 50 tai 56 tablettia.

Monipakkaukset, joissa 90, 98 tai 280 tablettia.

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) – Alu -läpipainopakkaukset:

Pakkaukset, joissa 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.

Pakkaukset (yksittäispakatut läpipainopakkaukset), joissa 56 x 1 tablettia.

Monipakkaukset, joissa 280 tablettia.

Monipakkaukset (yksittäispakatut läpipainopakkaukset), joissa 98 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/041-060

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.06.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet: Yksi tabletti sisältää 50 mg laktoosimonohydraattia ja 49 mg vehnätärkkelystä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleankeltainen, kaksoiskupera, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painomerkintä ”CVV” ja toisella ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

Sprimeo HCT on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä aliskireenillä tai hydroklooritiatsidilla.

Sprimeo HCT on tarkoitettu korvaamaan aiempi hoito potilailla, joiden verenpaine on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä aliskireenia ja hydroklooritiatsidia yhtä aikaa yhdistelmävalmisteen sisältämällä annoksilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Suositusannos on yksi Sprimeo HCT -tabletti vuorokaudessa. Sprimeo HCT tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Sprimeo HCT:n kanssa.

Suuri osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta tulee esille 1 viikossa, ja maksimivaikutus saavutetaan yleensä 4 viikossa.

Annostus, kun verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä aliskireeni- tai hydroklooritiatsidihoidolla

On suositeltavaa titrata molempien vaikuttavien aineiden annokset erikseen ennen kiinteään yhdistelmävalmisteeseen siirtymistä. Siirtymistä suoraan monoterapiasta kiinteän yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg -vahvuutta voidaan käyttää potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan pelkällä 300 mg aliskireeniannoksella, 25 mg hydroklooritiatsidiannoksella tai Sprimeo HCT -valmisteen 300 mg/12,5 mg- tai 150 mg/25 mg -vahvuuksilla.

Jos verenpainetta ei saada hallintaan 2-4 hoitoviikon kuluessa, Sprimeo HCT -annosta voidaan nostaa enintään tasolle 300 mg/25 mg kerran vuorokaudessa. Annos määritetään yksilöllisesti, ja sitä muutetaan potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Annostus, kun aliskireenin ja hydroklooritiatsidin monoterapiasta siirrytään Sprimeo HCT -valmisteeseen

Hoidon helpottamiseksi potilaat, jotka käyttävät aliskireenia ja hydroklooritiatsidia erillisinä valmisteina, voivat siirtyä käyttämään kiinteää Sprimeo HCT -yhdistelmävalmistetta, joka sisältää samat määrät kyseisiä vaikuttavia aineita.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on anuria ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Sprimeo HCT:n samanaikainen käyttö yhdessä angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) tai angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjien (ACE:n estäjien) kanssa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Suositeltu aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemaa suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Lapsipotilaat

Sprimeo HCT -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille (ks. kohta 6.1) tai muille sulfonamidijohdoksille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Periytyvä tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Anuria
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia ja oireinen hyperurikemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).
- Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Sydämen vajaatoiminta

Aliskireenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association (NYHA) luokitus III-IV). Sprimeo HCT -hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta, sillä hoidon tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla on vain rajallisesti kliinistä tietoa.

Angioödeema

Angioödemaa tai angioödemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos angioödemaa ilmenee, Sprimeo HCT-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seurantaa tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Jos kielen, äänihuulten ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Natriumin puute ja/tai nestehukka

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Sprimeo HCT -hoidon aloittamisen jälkeen. Sprimeo HCT -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Sprimeo HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiata tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiata. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan-menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenaalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia, Sprimeo HCT-hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtaso korjautuu ja on vakaa. Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi kehittyä hypokalemiata, mutta samanaikainen aliskireenihoido saattaa vähentää diureettien aikaansaamaa hypokalemiata. Hypokalemian riski on suurempi, jos potilaalla on maksakirroosi, diureesi on kiihtynyt, potilas ei saa suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Toisaalta markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentaa yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin yhteiskäyttö ACE:n tai ATR-salpaajien estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoido tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Sprimeo HCT -hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Ei ole näyttöä siitä, että Sprimeo HCT vähentäisi tai estäisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievää, eikä vaadi hoitoa.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Sprimeo HCT-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoido tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhas toiminnan tutkimuksia.

Munuaisten vajaatoiminta- ja munuaisensiirtopotilaat

Tiatsidiureetit saattavat aiheuttaa atotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Sprimeo HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seurantaa mukaan lukien kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuudet. Sprimeo HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai anuriasta kärsivien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (GFR on ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Sprimeo HCT-hoidon käytöstä hiljattain munuaissiirteen saaneilla potilailla ei ole kokemusta.

Aliskireenia, kuten muitakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Maksan vajaatoiminta

Tiatsidien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, sillä pienetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset saattavat johtaa maksakoomaan. Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla Sprimeo HCT:n käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin johdosta Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

Sprimeo HCT -hoidon käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole kliinistä kokemusta.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

300 mg aliskireenin samanaikainen anto 200 mg ketokonatsolin tai 240 mg verapamiilin kanssa johti aliskireenipitoisuuksien (AUC) suurenemiseen 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia kohtalaisten P-glykoproteiinin estäjien, kuten ketokonatsolin tai verapamiilin, kanssa (ks. kohta 4.5).

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisvaltimon ahtauma ja renovaskulaarinen hypertensio

Sprimeo HCT -hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesterolin- ja triglyseridien- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa. Sprimeo HCT:n käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus (ks. kohta 4.3).

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Sprimeo HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä (ks. kohta 4.3). Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Sprimeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Sprimeo HCT -hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoitoon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Sprimeo HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisenä, on suositeltavaa suojata auringonvalolta tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliini-allergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittymisessä.

Yleistä

Jos potilaalla ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, Sprimeo HCT -hoito tulee lopettaa.

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen iskeemistä sydänsairautta tai iskeemistä kardiovaskulaarisairautta sairastavilla potilailla.

Hydroklooritiatsidin aiheuttamia yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä, mutta ne ovat kuitenkin yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai astmaa.

Apuaineet

Sprimeo HCT sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Sprimeo HCT sisältää vehnätärkkelystä. Se sopii henkilöille, joilla on keliakia. Potilaiden, joilla on vehnäallergia (eroaa keliakiasta), ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoa Sprimeo HCT:n yhteisvaikutuksista

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet: Aliskireenin kaliumia säästävä vaikutus vähentää hydroklooritiatsidin kaliumvajausta aiheuttavaa vaikutusta. On kuitenkin todennäköistä, että hydroklooritiatsidin vaikutus seerumin kaliumarvoihin voimistuu, jos potilas käyttää myös muita lääkevalmisteita, joiden käytön yhteydessä voi esiintyä kaliumvajausta ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, kortikosteroidit, laksatiivit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH), amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini, salisyylihappojohdokset). Toisaalta samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Lääkevalmisteet, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa: Seerumin kaliumarvojen säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos Sprimeo HCT -hoitoa käytetään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet: NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeet voivat myös heikentää hydroklooritiatsidin diureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja hydroklooritiatsidin sekä NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi Sprimeo HCT-valmisteen yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Muut verenpainelääkkeet: Sprimeo HCT -hoidon antihypertensiivinen vaikutus saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Lisätietoa aliskireenin yhteisvaikutuksista

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Aliskireenin kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, fenofibraatti, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti, digoksiini, metformiini, amlodipiini, atorvastatiini, simetidiini ja hydroklooritiatsidi. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. Jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti aliskireenin kanssa, kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa.

P-glykoproteiini –yhteisvaikutukset: Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoiija, vähensi tutkimuksissa aliskireenin hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenilla, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudos/plasma –pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudos- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp –kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

Voimakkaat P-gp:n estäjät: Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät: Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeuttiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kiinnisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

P-gp:n substraatit tai heikot estäjät: Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %.

Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät: Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

Greippimehu: Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja $C_{\max}$:in pienenemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Sprimeo HCT:n kanssa.

Furosemiidi: Kun aliskireenia annettiin yhdessä furosemidin kanssa, furosemidin AUC-arvo pieneni 28 % ja $C_{\max}$ 49 %. Siksi on suositeltavaa seurata hoidon vaikutuksia furosemidihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä, jotta mahdollinen alilääkitys kliinisen nesteylikuormituksen yhteydessä voidaan välttää.

Varfariini: Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa: Runsasrasvaisten aterioiden on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä oleellisesti.

Lisätietoa hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa, jos niitä käytetään samanaikaisesti:

Litium: Tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, joten hydroklooritiatsidin käyttö saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Litiumin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumarvojen huolellinen seuranta samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa.

Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkeen takykardiaa: Hypokalemian riskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkeen takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.

Seerumin natriumpitoisuuden vaikuttavat lääkeaineet: Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.

Digoksiini tai muut digitalisglykosidit: Tiatsidihoidon haittavaikutuksena voi esiintyä hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalksen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.

D-vitamiini ja kalsiumsuolat: Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet): Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohapposidoosin riskin.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi: Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Kihti­lääkkeet: Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet: Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidi­tyyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

Amantadiini: Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Ioninvaihtajaresiinit: Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

Sytotoksiset aineet: Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit: Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet: Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.

Metyylidopa: Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiasia potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyylidopaa.

Jodipitoiset varjoaineet: Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kanilla (ks. kohta 5.3). Muiden suoraan RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käyttöön raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana on liittynyt vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Yhdistelmällä ei ole tehty spesifisiä kliinisiä tutkimuksia, joten Sprimeo HCT -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Sprimeo HCT on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). Naisen tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta sopivaa hoitoa jo ennen suunniteltua raskautta. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, Sprimeo HCT -hoito tulee lopettaa mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö aliskireeni äidinmaitoon ihmisellä. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Sprimeo HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Sprimeo HCT -hoitoa käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Sprimeo HCT-hoito ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn, eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että verenpainelääkityksen aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoito

Sprimeo HCT -hoidon turvallisuutta on arvioitu yhdeksässä kliinisessä tutkimuksessa yli 3 900 potilaalla, joista yli 700 sai hoitoa yli 6 kk ajan ja 190 potilasta yli 1 vuoden ajan. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden ei todettu olevan yhteydessä sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun eikä etniseen alkuperään. Sprimeo HCT -hoidon haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon enintään 300 mg/25 mg annoksia käytettäessä. Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä, ja ne ovat vain harvoin johtaneet hoidon lopettamiseen. Yleisin Sprimeo HCT -hoidon yhteydessä havaittu haittavaikutus on ripuli. Sprimeo HCT -yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla ja hydroklooritiatsidilla) raportoituja, ja omissa taulukoissaan lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Sprimeo HCT:n käytön yhteydessä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli

Ripuli: Ripuli on aliskireenin annosriippuvainen haittavaikutus. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ripulia esiintyi 1,3 %:lla Primeo HCT –hoitoa, 1,4 %:lla aliskireeni- ja 1,9 %:lla hydroklooritiatsidihoitoa saaneista potilaista.

Seerumin kaliumarvot: Suuressa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin (150 mg tai 300 mg) ja hydroklooritiatsidin (12,5 mg tai 25 mg) vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumarvoihin likimäärin kumosivat toisensa monilla potilailla. Joillakin potilailla jompikumpi vaikutus saattaa dominoida. Riskipotilaiden seerumin kaliumarvoja tulee seurata sopivin väliajoin mahdollisten elektrolyytitasapainon häiriöiden varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

Primeo HCT -hoidon yhteydessä saattaa esiintyä muita haittavaikutuksia, joita on ilmoitettu aiemmin jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta käytettäessä, vaikka niitä ei olekaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Aliskireeni

Enintään 300 mg aliskireeniannoksia käytettäessä haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli samaa luokkaa kuin lumehoidon yhteydessä. Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä, ja ne ovat vain harvoin johtaneet hoidon lopettamiseen. Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Tunnetut aliskireenin haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa käyttäen samaa luokittelua kuin aiemmin kiinteällä yhdistelmävalmisteella.

Hermosto

Yleinen: Heitehuimaus

Verisuonisto

Melko harvinainen: Hypotensio

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Yliherkkyysoireet

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: Ihottuma, vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot

Harvinainen: Angioödeema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Perifeerinen ödeema

Tutkimukset

Yleinen: Hyperkalemia

Harvinainen: Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku

Harvinainen: Veren kreatiniinipitoisuuden nousu

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt angioödemaa ja yliherkkyyssreaktioita. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödemaa ja yliherkkyyssreaktioita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana, ja sen ilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon javertailuvalmisteseeseen.

Angioödematapauksia tai angioödemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Yliherkkyyssreaktioita on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen.

Minkä tahansa yliherkkyyssreaktion/angioödemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyyssreaktiota.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Samanlainen vaikutus on havaittu myös muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumarvot: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikaista käyttöä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4). Lisäksi on raportoitu perifeeristä turvotusta, veren kreatiinipitoisuuden nousua ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) sekä suun limakalvon reaktiot.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia on määrätty laajasti useiden vuosien ajan ja toistuvasti suuremmilla annoksilla kuin mitä Sprimeo HCT sisältää. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pelkästään tiatsididiureetteja käyttävillä potilailla, mukaan lukien hydroklooritiatsidi:

Veri ja imukudos	
Harvinainen:	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa
Hyvin harvinainen:	Agranulosytoosi, luuydinlama, hemolyyttinen anemia, leukopenia
Tuntematon:	Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen:	Yliherkkyys
Aineenvaihdusta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Hypokalemia
Yleinen:	Hyperurikemia, hypomagnesemia, hyponatremia
Harvinainen:	Hyperkalsemia, hyperglykemia, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen
Hyvin harvinainen:	Hypokloreeminen alkaloosi
Psyykkiset häiriöt	
Harvinainen:	Masentuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Harvinainen:	Huimaus, päänsärky, parestesiat
Silmät	
Harvinainen:	Näön heikkeneminen
Tuntematon:	Akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	
Harvinainen:	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleinen:	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen:	Hengitysvaikeus (mm. pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Ruokahalun väheneminen, lievä pahoinvointi ja oksentelu
Harvinainen:	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ummetus, ripuli
Hyvin harvinainen:	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Harvinainen:	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen:	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot
Harvinainen:	Valoyliherkkyysreaktiot
Hyvin harvinainen:	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihossa, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen, nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Tuntematon:	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon:	Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon:	Munuaisten toimintahäiriö, äkillinen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	Impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon:	Astenia, kuume
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousu
Harvinainen:	Glukoosivirtsaisuus

4.9 Yliannostus

Primeo HCT -yliannoksen hoidosta ei ole tietoa. Yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireeni alentaa verenpainetta.

Hydroklooritiatsidiyliannoksen yhteydessä esiintyy liiallisen voimakkaasta diureesista johtuvaa elektrolyyttivajasta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja nestehukkaa. Yliannoksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihas-spasmeja ja/tai johtaa sydämen rytmihäiriöiden pahenemiseen, jos potilas käyttää samanaikaisesti digitaalisglykosideja tai tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä. Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, on aloitettava elintoimintoja tukeva hoito.

Hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoito ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniininestäjät (aliskireeni) ja diureetit (hydroklooritiatsidi), ATC-koodi: C09XA52

Essentiaalisen hypertension hoitoon käytettävä Primeo HCT sisältää kahta verenpainelääkettä: Aliskireenia, joka on suora reniininestäjä ja tiatsididiureetteihin kuuluvaa hydroklooritiatsidia. Lääkkeiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, ja kun niitä käytetään yhdessä, saavutetaan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, jolloin verenpaine alenee tehokkaammin kuin käytettäessä jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta ainoana lääkkeenä.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää RAA-järjestelmää sen aktivaatiokohdassa estämällä reniiniensyymien toimintaa, jolloin angiotensinogeenin muuntuminen angiotensiini I:ksi estyy ja angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuudet pienenevät. Muut RAA-järjestelmää estävät lääkeaineet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II –reseptorin salpaajat) aiheuttavat plasman reniiniaktiivisuuden kompensatorisen suurenemisen, kun taas aliskireenihoito pienentää verenpainepotilaiden plasman reniiniaktiivisuutta noin 50-80 %. Reniiniaktiivisuuden havaittiin pienenevän samaan tapaan, kun aliskireenia käytettiin yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Plasman reniiniaktiivisuuteen kohdistuvien vaikutusten kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Aliskireenin anto hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa 150 mg tai 300 mg annoksina alensi annosriippuvaisesti sekä systolista että diastolista verenpainetta, ja vaikutus säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun). Alimman pitoisuuden ja huippupitoisuuden aikaisen diastolisen vasteen välinen suhde oli 98 % 300 mg:n annoksella. 85-90 % maksimaalisesta antihypertensiivisestä vaikutuksesta tuli esille 2 viikossa. Verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa (12 kk ajan) ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton.

Yhdistelmähoitotutkimuksissa aliskireenia on käytetty samanaikaisesti hydroklooritiatsidin (diureetti), amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) ja atenololin (beetasalpaaja) kanssa. Nämä yhdistelmähoidot olivat tehokkaita ja hyvin siedettyjä.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriiliä (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei havaittu näyttöä ensimmäisen annoksen aiheuttamasta hypotensiosta eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi useiden viikkojen kuluessa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle. Hoidon päättymisen yhteydessä ei todettu verenpaineen nousua eikä plasman reniiniaktiivisuuden suurenemista (rebound-vaikutusta).

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvauksen ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetesta ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaiskomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötynyt aliskireenihoidosta. Alustavat tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,09 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 0,97, 1,22, 2-suuntainen $p=0,17$). Lisäksi haittatapahtumien kuten munuaiskomplikaatiot (4,7 % vs 3,3 %), hyperkalemia (36,9 % vs 27,1 %), hypotensio (18,4 % vs 14,6 %) ja aivohalvaus (2,7 % vs 2,0 %), todettiin olevan yleisimpiä aliskireenillä kuin plasebolla. Ei-fataalien aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalisessa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalisessa kiemuratiehyessä. Tiatsididiureetit vaikuttavat kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta ja estämällä siten Na^+Cl^- -kotransportterin toimintaa. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin eritystä yhtä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumarvot pienenevät.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Yli 3 900 hypertensiopotilasta käytti Primeo HCT -hoitoa kerran vuorokaudessa kliinisissä tutkimuksissa.

Hypertensiopotilailla Primeo HCT -valmisteen ottaminen kerran päivässä alensi annosriippuvaisesti sekä systolista että diastolista verenpainetta. Vaikutus säilyi koko 24 tunnin pituisen annosvälin ajan. Suuri osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta tulee esille 1 viikossa, ja maksimivaikutus saavutetaan yleensä 4 viikossa. Verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Kerta-annoksella yhdistelmävalmistetta saavutettiin 24 tuntia kestävä antihypertensiivinen vaikutus. Kun aliskireenihoito (pelkkä aliskireeni tai aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito) lopetettiin, verenpaine palasi vähitellen (3-4 viikossa) kohti lähtötilanteen arvoja, eikä mitään viitteitä rebound-vaikutuksesta havaittu.

Primeo HCT -hoitoa tutkittiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneiden 2 762 hypertensiopotilaan diastolinen verenpaine oli ≥ 95 mmHg ja < 110 mmHg (verenpaine lähtötilanteessa keskimäärin 153,6/99,2 mmHg). Tässä tutkimuksessa 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg suuruiset Primeo HCT -annokset alensivat (systolista/diastolista) verenpainetta annosriippuvaisesti niin, että 150 mg/12,5 mg annos alensi verenpainetta 17,6/11,9 mmHg ja 300 mg/25 mg annos 21,2/14,3 mmHg verrattuna lumehoitoon, joka sai aikaan 7,5/6,9 mmHg aleneman. Näitä yhdistelmäannoksia käytettäessä verenpaine aleni myös merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä vastaavia annoksia pelkkää aliskireeniä tai hydroklooritiatsidia. Aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää käytettäessä välttyttiin plasman reniiniaktiivisuuden reaktiiviselta suurenemiselta, jota esiintyy pelkän hydroklooritiatsidihoidon yhteydessä.

Kun Primeo HCT -valmistetta käytettiin verenpainepotilailla, joiden verenpaine oli huomattavasti koholla (systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg ja/tai diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg), systolinen/diastolinen verenpaine saatiin merkitsevästi useammin hallintaan ($< 140/90$ mmHg) 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg suuruisilla Primeo HCT -annoksilla ilman annostitrausta monoterapiasta, kuin käytettäessä jompaakumpaa valmistetta monoterapiana. Tässä potilaspopulaatiossa Primeo HCT (150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg) alensi systolista/diastolista verenpainetta 20,6/12,4 mmHg – 24,8/14,5 mmHg, mikä oli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä jompaakumpaa lääkettä monoterapiana. Yhdistelmähoidon turvallisuus vastasi sen vaikuttavien aineiden turvallisuutta, kun niitä käytetään monoterapiana, riippumatta hypertension vaikeusasteesta ja muiden kardiovaskulaaristen riskitekijöiden mahdollisesta olemassaolosta. Hypotensio ja siihen liittyvät haittatapahtumat olivat melko harvinaisia yhdistelmähoitoa käytettäessä, eikä niiden esiintyvyys suurentunut iäkkäillä potilailla.

Kun 880 potilasta, joilla aliskireeni 300 mg ei tuottanut riittävää vastetta, satunnaistettiin saamaan aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa 300 mg/25 mg annoksina, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 15,8/11,0 mmHg eli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä 300 mg aliskireeniannoksia monoterapiana. Kun taas 722 potilasta, joilla 25 mg hydroklooritiatsidihoito ei tuottanut riittävää vastetta, satunnaistettiin toisessa tutkimuksessa saamaan aliskireenin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa 300 mg/25 mg annoksina, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 16,78/10,7 mmHg eli merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä 25 mg hydroklooritiatsidiannoksia monoterapiana.

Eräässä toisessa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin Sprimeo HCT -hoidon tehoa ja turvallisuutta 489 lihavalla hypertensiopotilaalla, joilla hydroklooritiatsidihoito 25 mg annoksilla ei tuottanut hoitovastetta (lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine 149,4/96,8 mmHg). Tässä vaikeahoitoisessa potilaspopulaatiossa Sprimeo HCT alensi (systolista/diastolista) verenpainetta 15,8/11,9 mmHg, kun taas irbesartaani/hydroklooritiatsidihoidolla vastaavat lukemat olivat 15,4/11,3 mmHg, amlodipiini/hydroklooritiatsidihoidolla 13,6/10,3 mmHg ja pelkällä hydroklooritiatsidihoidolla 8,6/7,9 mmHg. Sprimeo HCT -hoidon turvallisuus oli verrattavissa hydroklooritiatsidin käyttöön monoterapiana.

Kun tutkimuksessa satunnaistettiin 183 vaikeaa hypertensiota (istuma-asennossa mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin ≥ 105 ja < 120 mmHg) sairastavaa potilasta, todettiin, että aliskireenihoito (johon voitiin yhdistää tarvittaessa 25 mg hydroklooritiatsidihoito) alensi verenpainetta turvallisesti ja tehokkaasti.

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta otetun aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1-3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2-3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät $C_{\max}$ -arvoja 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5-7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella saavutettavat pitoisuudet.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti ekstravaskulaariseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47-51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Metabolia ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34-41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (91 % suun kautta otetun annoksen radioaktiivisuudesta). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähden suhteessa hieman enemmän. 75-600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturaatioiminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ($t_{\max}$ noin 2 h). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasman pitoisuuksiin.

Metabolia ja eliminaatio

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Kun Primeo HCT -tabletteja otetaan suun kautta, plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva mediaaniaika on aliskireenin kohdalla 1 tunti ja hydroklooritiatsidin kohdalla 2,5 tuntia.

Primeo HCT -tablettien imeytymisnopeus ja imeytyvä osuus vastaavat aliskireenin ja hydroklooritiatsidin biologista hyötyosuutta, kun näitä käytetään monoterapiana. Ruoan on havaittu vaikuttavan Primeo HCT -valmisteeseen samaan tapaan kuin sen vaikuttaviin aineisiin, kun niitä käytetään erikseen monoterapiana.

Ominaisuudet potilaissa

Primeo HCT -valmisteen on todettu olevan tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindexistä ja etnisestä taustasta.

Aliskireenin farmakokinetiikka ei muutu merkitsevästi, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksasairaus. Primeo HCT -hoidon aloitusannoksen muuttaminen ei siis ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Primeo HCT -hoidosta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoja. Primeo HCT on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Primeo HCT -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on anuria tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja Primeo HCT:n käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisenä, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Sprimeo HCT -hoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Lapsipotilaita koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireenin farmakologisissa turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ilmennyt keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Toistuvaisannosten toksisuutta koskevien eläintutkimusten löydökset vastasivat aliskireenin tiedossa olevaa paikallista ärsytyspotentiaalia ja odotettuja farmakologisia vaikutuksia. Aliskireenin ei todettu olevan karsinogeeninen 2 vuoden tutkimuksessa rotalla eikä 6 kk tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adeno-karsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Aliskireeni ei ollut millään tavalla mutageeninen, alkio- eikä sikiötoksinen eikä teratogeeninen. Se ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä pre- tai postnataaliseen kehitykseen.

Ennen hydroklooritiatsidin käyttöä ihmisellä tehtiin prekliinisiä tutkimuksia, joihin kuului *in vitro* geenitoksisuustestejä ja lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia jyrsijöillä. Hydroklooritiatsidin käytöstä on runsaasti kliinistä tietoa, joka on huomioitu asianmukaisissa kohdissa.

2 ja 13 viikon toksisuustutkimuksissa havaitut löydökset olivat linjassa pelkkää aliskireeni- tai hydroklooritiatsidihoitoa saaneilla potilailla aiemmin tehtyjen havaintojen kanssa. Mitään uusia tai odottamattomia löydöksiä, joilla olisi merkitystä valmisteen käytölle ihmisellä, ei havaittu. Lisääntynyttä solujen rakkulotumista lisämunuaisen zona glomerulosassa havaittiin rotilla tehdyssä 13 viikon toksisuustutkimuksessa. Löydös havaittiin hydroklooritiatsidilla hoidetuilla eläimillä, mutta ei pelkkää aliskireeniä tai vehikkeliä saaneilla. Havaittu muutos oli hyvin lievä kaikilla eläimillä, eikä sen lisääntymisestä aliskireeni/hydroklooritiatsidiyhdistelmähoidon yhteydessä todettu viitteitä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Laktoosimonohydraatti
Vehnätärkkelys
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki

Päällyste:

Talkki
Hypromelloosi
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PA/Alu/PVC – Alu -läpipainopakkaukset:

Pakkaukset, joissa 7, 14, 28, 30, 50 tai 56 tablettia.

Monipakkaukset, joissa 90, 98 tai 280 tablettia.

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) – Alu -läpipainopakkaukset:

Pakkaukset, joissa 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.

Pakkaukset (yksittäispakatut läpipainopakkaukset), joissa 56 x 1 tablettia.

Monipakkaukset, joissa 280 tablettia.

Monipakkaukset (yksittäispakatut läpipainopakkaukset), joissa 98 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/061-080

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.06.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntiluvan modulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulin 1.8.2 riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa ihmislääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskinminimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta.
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- **LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Ei sovelleta.

- **VELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ**

Myyntiluvan haltijan tulee mainittuun määräaikaan menessään toteuttaa seuraavat toimenpiteet:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvanhaltijan toimittaa lopulliset tulokset ja loppuraportin ALTITUDE-tutkimuksen aktiivihoitovaiheesta heti niiden valmistuttua.	31. heinäkuuta 2012
Myyntiluvanhaltija toimittaa päivitetyn riskinhallintasuunnitelman (RMP), joka riittävästi kuvaa kaikkia turvallisuuslöydöksiä ja kaikkia riskien havaitsemiseksi, määrittelemiseksi, ehkäisemiseksi tai minimoimiseksi tarkoitettuja lääketurvatoimia ja interventioita.	kuukauden kuluessa komission päätöksestä

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAKKAUS PVC-/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/010	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/011	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/012	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/013	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/014	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/015	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/016	56 kalvopäällysteistä tablettia (56x1; yksittäispakatut läpipainopakkaukset)
EU/1/11/683/017	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/018	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAKKAUS PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS) (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/020

EU/1/11/683/019

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49; yksittäispakatut
läpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.
30 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 3 pakkausta à 30 tablettia.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/019

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49; yksittäispakatut läpipainopakkaukset)

EU/1/11/683/020

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.
90 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 3 pakkausta à 30 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/008

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)

EU/1/11/683/009

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

EU/1/11/683/007

90 kalvopäällysteistä tablettia (3x30)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAKKAUS PVC-/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/030	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/031	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/032	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/033	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/034	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/035	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/036	56 kalvopäällysteistä tablettia (56x1; yksittäispakatut läpipainopakkaukset)
EU/1/11/683/037	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/038	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Spriemo HCT 150 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAKKAUS PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS) (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/040

EU/1/11/683/039

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49; yksittäispakatut
läpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettiä
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 20 pakkausta à 14 tablettiä.
30 kalvopäällysteistä tablettiä
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 3 pakkausta à 30 tablettiä.
49 kalvopäällysteistä tablettiä
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 2 pakkausta à 49 tablettiä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/039

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49; yksittäispakatut läpipainopakkaukset)

EU/1/11/683/040

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettiä
Monipakkaus, jossa 2 pakkausta à 49 tablettiä.
280 kalvopäällysteistä tablettiä
Monipakkaus, jossa 20 pakkausta à 14 tablettiä.
90 kalvopäällysteistä tablettiä
Monipakkaus, jossa 3 pakkausta à 30 tablettiä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/028

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)

EU/1/11/683/029

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

EU/1/11/683/027

90 kalvopäällysteistä tablettia (3x30)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAKKAUS PVC-/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/050	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/051	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/052	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/053	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/054	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/055	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/056	56 kalvopäällysteistä tablettia (56x1; yksittäispakatut läpipainopakkaukset)
EU/1/11/683/057	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/058	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAKKAUS PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS) (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/060

EU/1/11/683/059

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49; yksittäispakatut
läpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.
30 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 3 pakkausta à 30 tablettia.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/059

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49; yksittäispakatut läpipainopakkaukset)

EU/1/11/683/060

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.
90 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 3 pakkausta à 30 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/048

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)

EU/1/11/683/049

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

EU/1/11/683/047

90 kalvopäällysteistä tablettia (3x30)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAKKAUS PVC-/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/070	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/071	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/072	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/073	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/074	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/075	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/076	56 kalvopäällysteistä tablettia (56x1; yksittäispakatut läpipainopakkaukset)
EU/1/11/683/077	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/078	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAKKAUS PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/061	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/062	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/063	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/064	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/065	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/683/066	56 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS) (PVC/PCTFE TAI PA/ALU/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spriemo HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/080

EU/1/11/683/079

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49; yksittäispakatut
läpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX -TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettiä
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 20 pakkausta à 14 tablettiä.
30 kalvopäällysteistä tablettiä
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 3 pakkausta à 30 tablettiä.
49 kalvopäällysteistä tablettiä
Kuuluu monipakkaukseen, jossa 2 pakkausta à 49 tablettiä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/069

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

EU/1/11/683/067

90 kalvopäällysteistä tablettia (3x30)

EU/1/11/683/068

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PVC/PCTFE-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/079

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49; yksittäispakatut läpipainopakkaukset)

EU/1/11/683/080

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (JOSSA KANSALLINEN BLUE BOX -TEKSTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja vehnätärkkelystä.
Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 2 pakkausta à 49 tablettia.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 20 pakkausta à 14 tablettia.
90 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, jossa 3 pakkausta à 30 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/683/068

98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)

EU/1/11/683/069

280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

EU/1/11/683/067

90 kalvopäällysteistä tablettia (3x30)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Sprimeo HCT on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Sprimeo HCT -valmistetta
3. Miten Sprimeo HCT -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sprimeo HCT -valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ SPRIMEO HCT ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Sprimeo HCT -tabletit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, aliskireenia ja hydroklooritiatsidia. Molemmat lääkkeet alentavat korkeaa verenpainetta.

Aliskireeni on reniininestäjien uuteen lääkeryhmään kuuluva lääke. Nämä lääkkeet vähentävät elimistössä muodostuvan angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II saa verisuonet supistumaan, jolloin verenpaine kohoaa. Angiotensiini II:n määrän väheneminen saa verisuonten seinämät rentoutumaan, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään. Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten myös verenpainetta.

Korkea verenpaine kuormittaa sydäntä ja valtimoita. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten vajaatoimintaan. Kun verenpaine saadaan alenemaan normaaliksi, näiden sairauksien riski pienenee.

Sprimeo HCT -valmistetta käytetään korkean verenpaineen hoitoon.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT SPRIMEO HCT -VALMISTETTA

Älä käytä Sprimeo HCT -valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) aliskireenille, hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdoksille (hengitystie- tai virtsatieinfektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai Sprimeo HCT:n jollekin muulle aineelle. Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Sprimeo HCT -valmistetta, vaan kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia.
 - perinnöllinen angioödeema.
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Sprimeo HCT -tablettien käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- kuuden viimeisen raskauskuukauden aikana.
- jos sinulla on vakavia maksa- tai munuaisvaivoja.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kalium- tai natriumarvot ovat liian matalat hoidosta huolimatta.
- jos veresi kalsiumarvot ovat liian korkeat hoidosta huolimatta.
- jos sinulla on kihti (virtsahappokiteitä nivelissä).
- jos käytät siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihotulehduksen hoitoon), itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon), tai kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini 2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.

Jos jokin näistä koskee sinua, älä ota Sprimeo HCT -valmistetta, vaan keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ole erityisen varovainen Sprimeo HCT -valmisteen suhteen

- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko Sprimeo HCT sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos olet saanut munuaisiirte.
- jos sinulla on maksa-vaivoja.
- jos sinulla on sydän-vaivoja.
- jos saat angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta Sprimeo HCT-valmisteen käyttö ja ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesterolit- tai triglyseridiarvot ovat korkeat.
- jos sinulla on systeeminen lupus erythematosus (SLE).
- jos olet allerginen tai sinulla on astma.
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini 2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

- jos sinulla on oireita, jotka viittaavat siihen, että Sprimeo HCT -valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vaikutus on liian voimakas. Niitä ovat esimerkiksi voimakas jano, suun kuivuminen, yleinen heikotus, uneliaisuus, lihaskivut tai lihaskrampit, pahoinvointi, oksentelu tai poikkeavan nopea sydämen syke.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin Sprimeo HCT-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näön huononemiseen.

Kerro lääkärillesi, jos jokin edellä mainituista koskee sinua.

Kerro lääkäriille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Sprimeo HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Sprimeo HCT -valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

On erityisen tärkeää kertoa lääkäriille seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke).
- veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini.
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteenoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, karbenoksoloni, amfoterisiini tai G-penisilliini.
- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkeen kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet.
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet (karbamatsiini).
- kikipulalääkkeet kuten tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaanlukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät (Cox-2 estäjät).
- verenpainetta alentavat lääkkeet, mukaan lukien metyyliidopa.
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini.
- digoksiini tai muut digitaaliset glykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä).
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat.
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet, kuten metformiini tai insuliini).
- lääkkeet, jotka kohottavat verensokeriarvoja kuten beetasalpaajat ja diatsoksidi.
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli.
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa).
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia).
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon).
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi.
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä).
- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä).
- jodivarjoaine (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa).
- niveltulehduslääkkeet.

Lääkäri joutuu ehkä muuttaa lääkannostasi ja/tai ryhtymään muihin varotoimiin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- furosemidia, joka on nesteenpoistolääke eli diureetti ja jota käytetään lisäämään virtsaneritystä.
- tiettyjä infektiolääkkeitä kuten ketokonatsolia.
- verapamiili, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli raskausrintakivun hoitoon.

Primeo HCT -valmisteen käyttö ruuan ja juoman kanssa

Primeo HCT tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota Primeo HCT -valmistetta greippimehun kanssa.

Raskaus

Kerro lääkäriille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Primeo HCT -tablettien käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Primeo HCT -tablettien sijasta. Primeo HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkäriille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Primeo HCT -tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta, kuten monet muutkin verenpainelääkkeet. Jos koet huimausta, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Tärkeää tietoa Primeo HCT -valmisteen sisältämistä aineista

Primeo HCT sisältää laktoosia (maitosokeri). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Primeo HCT sisältää vehnätärkkelystä. Se sopii henkilöille, joilla on keliakia. Potilaiden, joilla on vehnäallergia (eroaa keliakiasta), ei tule käyttää tätä lääkettä.

3. MITEN PRIMEO HCT -VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Käytä Primeo HCT -valmistetta juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen annos on yksi Primeo HCT -tabletti vuorokaudessa. Nielaise tabletti kokonaisena veden kera. Primeo HCT tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota Primeo HCT -valmistetta greippimehun kanssa. Lääkäri saattaa muuttaa annostasi hoidon aikana verenpaineesi muutoksista riippuen.

Sinulle on ehkä määrätty Primeo HCT -valmistetta siksi, että aiempi hoito ei alentanut verenpainetta riittävässä määrin. Tässä tapauksessa lääkäri kertoo, miten aiemmasta valmisteesta siirrytään Primeo HCT -hoitoon.

Jos otat enemmän Sprimeo HCT -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Sprimeo HCT -tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Sprimeo HCT -valmistetta

Jos unohdat ottaa lääkeannoksen, ota se heti kun muistat ja ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava tabletti tavanomaiseen aikaan. **Älä** ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia kerralla) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä (ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin), vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Monet verenpainepotilaat eivät huomaa korkean verenpaineen aiheuttavan mitään oireita. Olo voi tuntua täysin normaalilta. On hyvin tärkeää ottaa lääkettä täsmälleen lääkärin ohjeiden mukaan, jotta hoitotulos on mahdollisimman hyvä ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärisi vastaanotolla sovitusti, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Sprimeo HCT voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Saatat joutua keskeyttämään Sprimeo HCT -hoidon.

Sprimeo HCT -valmistetta käyttäneet potilaat ilmoittivat kliinisissä tutkimuksissa seuraavia haittavaikutuksia:

Yleiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä):

- Ripuli

Kuten aina kahden vaikuttavan aineen yhdistelmää käytettäessä, myös kummankin vaikuttavan aineen erikseen käytettynä aiheuttamat haittavaikutukset ovat mahdollisia.

Aliskireeni:

Yleiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä):

- Ripuli
- Nivelkipu
- Kohonnut kaliumpitoisuus veressä
- Heitehuimaus

Melko harvinaiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 100:sta):

- Ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla)
- Munuaisvaivat mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä)
- Turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema)
- Vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutuminen, kuume)
- Matala verenpaine

Harvinaiset (alle 1 potilaalla 1 000:sta):

- Allergiset reaktiot (yliherkkyys) ja angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus)
- Veren kreatiniinipitoisuuden nousu

Hydroklooritiatsidi:

Hyvin yleiset (esiintyy useammin kuin 1 potilaalla 10:stä):

- Veren alhainen kaliumpitoisuus
- Veren lisääntynyt lipidipitoisuus

Yleiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä):

- Veren korkea virtsahappopitoisuus
- Veren alhainen magnesiumpitoisuus
- Veren alhainen natriumpitoisuus
- Heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- Ruokahalun väheneminen
- Pahoinvointi ja oksentelu
- Kutiaava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- Kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio

Harvinaiset (alle 1 potilaalla 1 000:sta):

- Pieni verihiutalemäärä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- Suurentunut veren kalsiumpitoisuus
- Korkeat verensokeripitoisuudet
- Diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- Alakuloisuus (masennus)
- Unihäiriöt
- Heitehuimaus
- Päänsärky
- Kihelmöinti tai puutuminen
- Näköhäiriöt
- Epäsäännölliset sydämenlyönnit
- Epämiellyttävä tunne vatsassa
- Ummetus
- Ripuli
- Maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta
- Ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- Sokerin esiintyminen virtsassa

Hyvin harvinaiset (alle 1 potilaalla 10 000:sta):

- Kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- Kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia)
- Ihottuma, kutina, nokkosihottuma; hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- Sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset, nopea hengitystiheys (hypokloreeminen alkaloosi)
- Hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskäminen, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoödeema)
- Voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- Kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- Verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppylöitä, kuumetta (vaskuliitti)
- Vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Heikotus
- Mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- Näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- Vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- Lihaskouristukset
- Voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta), heikotus (astenia)
- Kuume (pyreksia)

5. SPRIMEO HCT -VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Sprimeo HCT sisältää

- Yksi Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, laktoosimonohydraatti, vehnätärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, hypromelloosi, makrogoli, titaanidioksidi (E171).
- Yksi Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, laktoosimonohydraatti, vehnätärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, hypromelloosi, makrogoli, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172).

- Yksi Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, laktoosimonohydraatti, vehnätärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, hypromelloosi, makrogoli, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).
- Yksi Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, laktoosimonohydraatti, vehnätärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, hypromelloosi, makrogoli, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti on valkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painomerkintä ”LCI” ja toisella ”NVR”.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti on haaleankankeltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painomerkintä ”CLL” ja toisella ”NVR”.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti on violetinvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painomerkintä ”CVT” ja toisella ”NVR”.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleankeltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painomerkintä ”CVV” ja toisella ”NVR”.

Sprimeo HCT on pakattu pakkauksiin, joissa on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.

Pakkaukset, joissa on 90 (3 x 30), 98 (2 x 49) tai 280 (20 x 14) tablettia, ovat monipakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>