

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (in de vorm van hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen: Elke tablet bevat 25 mg lactosemonohydraat en 24,5 mg tarwezetmeel.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, biconvexe, ovaalvormige, filmomhulde tablet, bedrukt met 'LCI' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Sprimeo HCT is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren of hydrochloorthiazide alleen.

Sprimeo HCT is geïndiceerd als substitutietherapie bij patiënten die voldoende onder controle zijn gebracht met het gelijktijdig gebruik van aliskiren en hydrochloorthiazide bij hetzelfde dosisniveau als dat van de combinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Sprimeo HCT is één tablet per dag. Sprimeo HCT dient eenmaal per dag te worden ingenomen, met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen met Sprimeo HCT te worden ingenomen.

Het antihypertensieve effect wordt meestal binnen 1 week zichtbaar en het maximale effect wordt doorgaans binnen 4 weken waargenomen.

Dosering bij patiënten die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met monotherapie van aliskiren of hydrochloorthiazide

Een individuele dosistitratie met elk van de twee componenten kan aanbevolen worden alvorens over te schakelen op de vaste combinatie. Indien klinisch geïndiceerd, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie in overweging worden genomen.

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren 150 mg of hydrochloorthiazide 12,5 mg alleen.

Als de bloeddruk na een behandeling van 2-4 weken nog niet onder controle is, kan de dosis getitreerd worden tot maximaal Sprimeo HCT 300 mg/25 mg per dag. De dosering moet per patiënt worden bepaald en aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Dosering als substitutietherapie

Gemakshalve kunnen patiënten die afzonderlijke tabletten van aliskiren en hydrochloorthiazide krijgen, overgeschakeld worden op een Sprimeo HCT-tablet met een vaste combinatie die dezelfde dosis van de componenten bevat.

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is het gebruik van Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met angiotensinereceptorblokkers (ARBs) of angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Gestoorte leverfunctie

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Sprimeo HCT wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1) of voor andere, van sulfonamide afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Anurie.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie en symptomatische hyperurikemie.
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Hartfalen

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association (NYHA) functionele klasse III-IV). Sprimeo HCT dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen omdat de klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beperkt zijn.

Angio-oedeem

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als angio-oedeem optreedt, moet Sprimeo HCT onmiddellijk worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de tekenen en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden genomen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met een natriumdepletie en/of volumedepletie, zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Sprimeo HCT. Sprimeo HCT mag alleen worden gebruikt na correctie van een eventuele vooraf bestaande natrium- en/of volumedepletie.

Verstoorde elektrolytenbalans

De behandeling met Sprimeo HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld ‘salt losing’ nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Sprimeo HCT gestopt worden totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is. Hoewel hypokaliëmie zich tijdens het gebruik van thiazidediuretica kan ontwikkelen, kan een gelijktijdige behandeling met aliskiren de door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico van hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een hoge diurese hebben, bij patiënten met een onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotrop hormoon (ACTH) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Daarentegen, werden verhoogde kaliumspiegels in het serum waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACEs of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 4.8).

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Sprimeo HCT, moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Er is geen bewijs dat Sprimeo HCT door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een klein chloridetekort dat meestal niet behandeld hoeft te worden.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Thiaziden verminderen de calciumexcretie via de urine en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Sprimeo HCT moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Gestoorde nierfunctie en niertransplantatie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Sprimeo HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten inclusief kalium, creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie of anurie (zie rubriek 4.3).

Sprimeo Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (GFR van ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Er is geen ervaring met de toediening van Sprimeo HCT bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan.

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die een verhoogd risico geven op nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACEs of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Tijdens de postmarketing ervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was reversibel na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Gestoorde leverfunctie

Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of een progressieve leveraandoening omdat kleine schommelingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen induceren of bespoedigen. De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Sprimeo HCT bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie. Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is het gebruik van Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Er is geen klinische ervaring met Sprimeo HCT bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Matige P-gp remmers

Het gelijktijdig toedienen van aliskiren 300 mg met ketoconazol 200 mg of verapamil 240 mg resulteerde in een verhoging van respectievelijk 76% of 97% van de aliskiren AUC. Daarom moet men voorzichtig zijn met de toediening van aliskiren met matige P-gp remmers zoals ketoconazol of verapamil (zie rubriek 4.5).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie met voorzichtigheid worden behandeld.

Nierarteriestenose en renovasculaire hypertensie

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Sprimeo HCT bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Metabole en endocriene effecten

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol en triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn. Het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus (zie rubriek 4.3).

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie (zie rubriek 4.3). Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur en het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Sprimeo HCT moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijnaderklierfunctie wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Sprimeo HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren of weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Sprimeo HCT worden gestopt.

Zoals met alle antihypertensiva kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

Overgevoelighedsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten, maar deze reacties komen meer voor bij patiënten met een allergie of bronchiaal astma.

Hulpstoffen

Sprimeo HCT bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Sprimeo HCT bevat tarwezetmeel. Het is geschikt voor mensen met coeliakie. Patiënten met een overgevoeligheid voor tarwe (anders dan coeliakie) dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over interacties met Sprimeo HCT

Geneesmiddelen die een invloed hebben op kaliumspiegels in serum: Het kalium-verlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door het kaliumsparende effect van aliskiren. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium kan naar verwachting echter worden versterkt door andere geneesmiddelen die verband houden met een kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuurderivaten). Daarentegen, het gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben: Een regelmatige controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen wanneer Sprimeo HCT wordt toegediend met geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben (bv. digitalisglycosiden, anti-arrhythmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur, en niet-selectieve NSAID's: Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. NSAID's kunnen ook het diuretische en antihypertensieve effect van hydrochloorthiazide verzwakken.

Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kunnen aliskiren en hydrochloorthiazide indien toegediend in combinatie met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijkheid acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van Sprimeo HCT met een NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Andere antihypertensiva: Het antihypertensieve effect van Sprimeo HCT kan versterkt worden bij het gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Aanvullende informatie over interacties van aliskiren

De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Stoffen die in klinisch farmacokinetische onderzoeken met aliskiren zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibraat, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat, digoxine, metformine, amlodipine, atorvastatine, cimetidine en hydrochloorthiazide. Er zijn geen klinisch relevante interacties vastgesteld. Als gevolg hiervan hoeft de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet te worden aangepast.

P-glycoproteïne interacties: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste efflux systeem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies.

Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) zouden de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasma concentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

Sterke P-gp remmers: Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Matige P-gp remmers: Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) met aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed verdragen te worden in gecontroleerde klinische onderzoeken. Uit preklinische onderzoeken blijkt dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de galexcretie vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

P-gp substraten of zwakke remmers: Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%.

Organisch anion-transporterende polypeptide (OATP)-remmers: Preklinisch onderzoek toont aan dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met pompelmoessap/grapefruitsap).

Pompelmoessap/grapefruitsap: Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastrointestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Sprimeo HCT te worden ingenomen.

Furosemide: Wanneer aliskiren gelijktijdig met furosemide werd toegediend, daalden de AUC en C_{max} van furosemide met respectievelijk 28% en 49%. Het wordt daarom aanbevolen om de effecten te controleren wanneer een behandeling met furosemide wordt ingesteld of aangepast om een mogelijk gebruik van een te kleine hoeveelheid te vermijden tijdens klinische situaties van volumeoverbelasting.

Warfarine: De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Interacties met voedsel: Bij maaltijden met een hoog vetgehalte is aangetoond dat ze de opname van aliskiren aanzienlijk verminderen.

Aanvullende informatie over interacties van hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie vertonen met thiazidediuretica:

Lithium: de renale klaring van lithium wordt door thiaziden verminderd en daarom kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn bij gebruik van hydrochloorthiazide. De gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen. Als deze combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt aanbevolen de lithiumpiegel in serum tijdens gelijktijdig gebruik zorgvuldig te controleren.

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken: Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiarritmica en enkele antipsychotica.

Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden: Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline): Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

Digoxine of andere digitalisglycosiden: Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerkingen die digitalisgeïnduceerde hartritme stoornissen bevorderen.

Vitamine D en calciumzouten: Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica): Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn (zie rubriek 4.4). Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op melkzuuracidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide: Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht: Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden: De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica kunnen verminderen.

Amantadine: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.

Ionenwisselaarharsen: De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou mogelijk de kans op interactie echter kunnen verkleinen.

Cytotoxica: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

Alcohol, barbituraten of narcotica: Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.

Methyldopa: Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Contrastmiddelen op basis van jodium: In geval van dehydratie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodiumbevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden wanneer ze tijdens het tweede en derde trimester werden gebruikt. De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan..

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op vermindering van het plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een voordelig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen met uitzondering van zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kon worden toegepast.

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken met deze combinatie uitgevoerd en daarom dient Sprimeo HCT niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte alternatieve behandeling overgeschakeld te worden. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet de behandeling met Sprimeo HCT zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk terechtkomt. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van Sprimeo HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Sprimeo HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het is onwaarschijnlijk dat Sprimeo HCT invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of sufheid af en toe kan optreden wanneer men met een antihypertensivum wordt behandeld.

4.8 Bijwerkingen

Combinatie aliskiren/hydrochloorthiazide

De veiligheid van Sprimeo HCT is onderzocht in 9 klinische onderzoeken met meer dan 3.900 patiënten, waarvan er meer dan 700 langer dan 6 maanden en 190 langer dan 1 jaar zijn behandeld. De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met geslacht, leeftijd, BMI ('body mass index'), ras of etnische afkomst. De behandeling met Sprimeo HCT gaf bij doses tot 300 mg/25 mg een totale incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar is met die van placebo. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en van voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De vaakst voorkomende bijwerking waargenomen met Sprimeo HCT is diarree. De bijwerkingen die voordien werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Sprimeo HCT (aliskiren en hydrochloorthiazide) en die worden vermeld in de respectievelijke paragrafen over de individuele componenten, kunnen optreden met Sprimeo HCT.

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree

Diarree: Diarree is een dosisgebonden bijwerking van aliskiren. In gecontroleerde klinische onderzoeken was de incidentie van diarree bij patiënten die met Sprimeo HCT behandeld werden 1,3% vergeleken met 1,4% bij patiënten die met aliskiren of 1,9% bij patiënten die met hydrochloorthiazide werden behandeld.

Serumkalium: In een groot placebogecontroleerd klinisch onderzoek wogen bij vele patiënten de tegengestelde effecten van aliskiren (150 mg of 300 mg) en hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) op de kaliumspiegel in serum ongeveer tegen elkaar op. Bij andere patiënten kan een van de twee effecten overwegen. Bij patiënten die een risico lopen moet de kaliumspiegel in serum regelmatig op de aangewezen tijdstippen worden gecontroleerd om een mogelijke verstoorde elektrolytenbalans te kunnen detecteren (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Sprimeo HCT kunnen andere bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet in klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

De behandeling met aliskiren tot 300 mg gaf een algemene incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met die van placebo. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

De bekende bijwerkingen van aliskiren worden beschreven in de tabel hieronder gebruik makend van dezelfde conventie als eerder beschreven voor de vaste combinatie.

Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	
Soms:	Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties
Huid-en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Huiduitslag, “severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties
Zelden:	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	Artralgie
Nier-en urinewegaandoeningen	
Soms:	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak:	Hyperkaliëmie
Zelden:	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet
Zelden:	Verhoogd creatininegehalte in het bloed

Tijdens de behandeling met aliskiren traden angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties op. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en kwam het met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevallen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Overgevoeligheidsreacties zijn ook gemeld tijdens post-marketing ervaring.

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere middelen die een werking hebben op het renine-angiotensinesysteem, zoals ACE-remmers en ARBs.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

In postmarketing ervaring werden renale dysfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die risico liepen (zie rubriek 4.4). Er zijn ook meldingen van perifeer oedeem, stijging van het creatininegehalte in het bloed en “severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is gedurende vele jaren veelvuldig voorgeschreven, vaker in hogere dosis dan die in Sprimeo HCT. De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met enkel thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Trombocytopenie, soms met purpura
Zeer zelden:	Agranulocytose, beenmergdepressie, hemolytische anemie, leukopenie
Niet bekend:	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden:	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Hypokaliëmie
Vaak:	Hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie
Zelden:	Hypercalciëmie, hyperglykemie, verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
Zeer zelden:	Hypochloremische alkalose
Psychische stoornissen	
Zelden:	Depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden:	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden:	Visusstoornis
Niet bekend:	Acuut geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	
Zelden:	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden:	Ademnood (inclusief pneumonitis en longoedeem)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Verminderde eetlust, matige misselijkheid en braken
Zelden:	Abdominaal ongemak, constipatie, diarree
Zeer zelden:	Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Intrahepatische cholestase, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria en andere vormen van huiduitslag

Zelden: Fotosensitiviteitsreacties

Zeer zelden: Cutane lupus erythematosusachtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus, necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse

Niet bekend: Erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: Spierspasmus

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Nierfunctiestoornis, acuut nierfalen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Asthenie, koorts

Onderzoeken

Zeer vaak: Verhoogde cholesterol- en triglyceridenwaarden

Zelden: Glycosurie

4.9 Overdosering

Er is geen informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Primeo HCT. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritme stoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren. Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (< 2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinaties van renineremmer (aliskiren) en diuretica (hydrochloorthiazide), ATC-code: C09XA52

Primeo HCT combineert twee antihypertensiva om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren behoort tot de klasse van directe renineremmers en hydrochloorthiazide tot de klasse van thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen met complementaire werkingsmechanismen geeft een additief antihypertensief effect waardoor de bloeddruk sterker daalt dan bij het gebruik van de afzonderlijke componenten.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAAS (angiotensin-converting-enzyme-remmers (ACE-remmers) en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van de effecten op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling (12 maanden) en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine en de bètablokker atenolol. Deze combinaties waren werkzaam en werden goed verdragen.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er is geen bewijs gevonden met betrekking tot hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel dysfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodelering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie, en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR < 60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Vroegtijdige studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,09 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,97, 1,22, tweezijdig p=0,17). Daarboven werd een verhoogd aantal ernstige nevenwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo voor renale complicaties (4,7% versus 3,3%), hyperkaliëmie (36,9% versus 27,1%), hypotensie (18,4% versus 14,6%) en beroerte (2,7% versus 2,0%). Er was een verhoogde incidentie van niet-fatale beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Hydrochloorthiazide

De plaats waar thiazidediuretica werken is hoofdzakelijk in de distale niertubulus. Het is aangetoond dat er in de bijnierschors een receptor met hoge affiniteit aanwezig is als belangrijkste bindingsplaats voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in de distale niertubulus. Het werkingsmechanisme van thiaziden gebeurt door remming van de Na⁺Cl⁻-symporter door te concurreren voor de Cl⁻-plaats, waardoor de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden: rechtstreeks de uitscheiding van natrium en chloride verhogen tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met een daaruit volgende verhoging van de plasmarenineactiviteit, aldosteronsecretie en kaliumverlies via de urine, en een verlaging van de kaliumspiegel in serum.

Aliskiren/hydrochloorthiazide

In klinische onderzoeken kregen meer dan 3.900 hypertensieve patiënten Sprimeo HCT eenmaal daags.

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van Sprimeo HCT tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval. Het antihypertensieve effect wordt voornamelijk binnen 1 week zichtbaar en het maximale effect wordt doorgaans binnen 4 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Het antihypertensieve effect van een enkele dosis van de combinatie hield 24 uur aan. Na stopzetting van de behandeling met aliskiren (aliskiren met of zonder toevoeging van hydrochloorthiazide) keerde de bloeddruk geleidelijk (3-4 weken) terug naar de uitgangswaarden; er was geen bewijs voor een reboundeffect.

In een placebogecontroleerd onderzoek met 2.762 hypertensieve patiënten met een diastolische bloeddruk van ≥ 95 mmHg en < 110 mmHg (gemiddelde bloeddruk bij aanvang 153,6/99,2 mmHg) werd Sprimeo HCT bestudeerd. Bij dit onderzoek leidde Sprimeo HCT bij doses van 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg tot dosisafhankelijke bloeddrukdalingen (systolisch/diastolisch) van respectievelijk 17,6/11,9 mmHg tot 21,2/14,3 mmHg ten opzichte van 7,5/6,9 mmHg met placebo. De grotere bloeddrukdalingen met deze combinatiedoses waren ook significant groter dan de respectieve doses van aliskiren en hydrochloorthiazide wanneer deze alleen werden gebruikt. De combinatie van aliskiren en hydrochloorthiazide neutraliseerde de reactieve stijging van PRA als gevolg van hydrochloorthiazide.

Wanneer Sprimeo HCT werd toegediend bij hypertensieve patiënten met een uitgesproken verhoogde bloeddruk (systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg) vertoonde Sprimeo HCT bij doses van 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg toegediend zonder optitratie van de monotherapie significant grotere percentages voor het onder controle brengen van de systolische/diastolische bloeddruk ($< 140/90$ mmHg) ten opzichte van de respectieve monotherapieën. Bij deze populatie leidde Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg tot een dosisafhankelijke daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 20,6/12,4 mmHg tot 24,8/14,5 mmHg die significant waren ten opzichte van de respectieve monotherapieën. De veiligheid van de combinatietherapie was vergelijkbaar met die van de respectieve monotherapieën, ongeacht de ernst van de hypertensie of de aan- of afwezigheid van een bijkomend cardiovasculair risico. Bij de combinatietherapie traden hypotensie en aanverwante bijwerkingen soms op, zonder verhoogde incidentie bij oudere patiënten.

Bij een onderzoek met 880 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op een behandeling met aliskiren 300 mg leidde de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 15,8/11,0 mmHg, een daling die significant was ten opzichte van de monotherapie met aliskiren 300 mg. Bij een onderzoek met 722 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op een behandeling met hydrochloorthiazide 25 mg leidde de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 16,78/10,7 mmHg, een daling die significant was ten opzichte van de monotherapie met hydrochloorthiazide 25 mg.

Bij een ander klinisch onderzoek werden ook de werkzaamheid en veiligheid van Sprimeo HCT beoordeeld bij 489 obese hypertensieve patiënten die niet reageerden op hydrochloorthiazide 25 mg (aanvangswaarde voor systolische/diastolische bloeddruk 149,4/96,8 mmHg). Bij deze moeilijk te behandelen populatie leidde Sprimeo HCT tot een bloeddrukdaling (systolische/diastolische) van 15,8/11,9 mmHg ten opzichte van 15,4/11,3 mmHg voor irbesartan/hydrochloorthiazide, 13,6/10,3 mmHg voor amlodipine/hydrochloorthiazide en 8,6/7,9 mmHg voor een monotherapie met hydrochloorthiazide, waarbij de veiligheid vergelijkbaar was met die van de monotherapie met hydrochloorthiazide.

Bij een onderzoek met 183 gerandomiseerde patiënten met ernstige hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 105 en < 120 mmHg) bleek een behandelingsschema met aliskiren en een eventuele toevoeging van hydrochloorthiazide 25 mg veilig en werkzaam te zijn bij het verlagen van de bloeddruk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de $C_{\max}$ met 85% en AUC met 70%. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Metabolisme en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (terugwinning van orale radioactieve dosis = 91%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding enigszins meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van dosisproportionaliteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis is de absorptie van hydrochloorthiazide snel (T_{max} ongeveer 2 u). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosisproportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide in erythrocyten, waarbij het niveau ongeveer 3 maal hoger ligt dan in plasma.

Metabolisme en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt vooral in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Aliskiren/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Sprimeo HCT-tabletten wordt de mediane piekplasmaconcentratie binnen 1 uur bereikt voor aliskiren en na 2,5 uur voor hydrochloorthiazide.

De snelheid en mate van absorptie van Sprimeo HCT stemmen overeen met de biologische beschikbaarheid van aliskiren en hydrochloorthiazide wanneer ze als afzonderlijke monotherapieën worden gegeven. Voor Sprimeo HCT is een vergelijkbaar voedsel-effect waargenomen als voor de afzonderlijke monotherapieën.

Karakteristieken bij patiënten

Sprimeo HCT bleek effectief te zijn als antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De farmacokinetiek van aliskiren wordt niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot matige leveraandoening. Dientengevolge hoeft de aanvangsdosis van Sprimeo HCT niet te worden aangepast bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie die met Sprimeo HCT worden behandeld. Het gebruik van Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingsnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie of een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) en het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Een aanpassing van de aanvangsdosis van Sprimeo HCT is niet vereist voor oudere patiënten. Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor de pediatrische populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische veiligheidsonderzoeken met aliskiren toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren. In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecumadenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Aliskiren had geen mutageen vermogen, embryofetale toxiciteit of teratogeniciteit. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling waren niet aangedaan bij ratten.

Preklinische beoordelingen ter ondersteuning van de toediening van hydrochloorthiazide bij de mens omvatten *in vitro* genotoxiciteitstests, reproductietoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren. Er zijn uitvoerige klinische gegevens beschikbaar voor hydrochloorthiazide en deze worden in de relevante rubrieken vermeld.

De bevindingen die in de 2 en 13 weken durende toxiciteitsonderzoeken zijn waargenomen, kwamen overeen met deze die eerder waren waargenomen met monotherapie van aliskiren of hydrochloorthiazide. Er werden geen nieuwe of onverwachte bevindingen waargenomen die relevant zijn voor gebruik bij mensen. Verhoogde cellulaire vacuolenvorming van de zona glomerulosa van de bijnier werd waargenomen tijdens een 13-weken toxiciteitsstudie bij ratten. Deze bevinding werd waargenomen bij dieren die met hydrochloorthiazide werden behandeld, maar niet bij dieren die aliskiren alleen of de drager ervan kregen. Er was geen bewijs dat deze bevinding werd versterkt door de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide omdat dit enkel met een minimale ernst zichtbaar was bij alle dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Lactosemonohydraat
Tarwezetmeel
Povidon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk

Omhulling:

Talk
Hypromellose
Macrogol
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/Alu/PVC-Alu blisterverpakkingen:

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50 of 56 tabletten.

Multiverpakkingen met 90, 98 of 280 tabletten.

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) –Alu blisterverpakkingen:

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 of 98 tabletten.

Enkelstuksverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 56 x 1 tablet.

Multiverpakkingen met 280 tabletten.

Multiverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 98 x 1 tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of doseringen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/001-020

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

23.06.2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spimeo HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (in de vorm van hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen: Elke tablet bevat 50 mg lactosemonohydraat en 49 mg tarwezetmeel.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtgele, biconvexe, ovaalvormige, filmomhulde tablet, bedrukt met 'CLL' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Spimeo HCT is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren of hydrochloorthiazide alleen.

Spimeo HCT is geïndiceerd als substitutietherapie bij patiënten die voldoende onder controle zijn gebracht met het gelijktijdig gebruik van aliskiren en hydrochloorthiazide bij hetzelfde dosisniveau als dat van de combinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Spimeo HCT is één tablet per dag. Spimeo HCT dient eenmaal per dag te worden ingenomen, met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen met Spimeo HCT te worden ingenomen.

Het antihypertensieve effect wordt meestal binnen 1 week zichtbaar en het maximale effect wordt doorgaans binnen 4 weken waargenomen.

Dosering bij patiënten die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met monotherapie van aliskiren of hydrochloorthiazide

Een individuele dosistitratie met elk van de twee componenten kan aanbevolen worden alvorens over te schakelen op de vaste combinatie. Indien klinisch geïndiceerd, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie in overweging worden genomen.

Spimeo HCT 150 mg/25 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren 150 mg of hydrochloorthiazide 25 mg alleen of met Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Als de bloeddruk na een behandeling van 2-4 weken nog niet onder controle is, kan de dosis getitreerd worden tot maximaal Sprimeo HCT 300 mg/25 mg per dag. De dosering moet per patiënt worden bepaald en aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Dosering als substitutietherapie

Gemakshalve kunnen patiënten die afzonderlijke tabletten van aliskiren en hydrochloorthiazide krijgen, overgeschakeld worden op een Sprimeo HCT-tablet met een vaste combinatie die dezelfde dosis van de componenten bevat.

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is het gebruik van Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met angiotensinereceptorblokkers (ARBs) of angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Gestoorte leverfunctie

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Sprimeo HCT wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1) of voor andere, van sulfonamide afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Anurie.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie en symptomatische hyperurikemie.
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Hartfalen

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association (NYHA) functionele klasse III-IV). Sprimeo HCT dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen omdat de klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beperkt zijn.

Angio-oedeem

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als angio-oedeem optreedt, moet Sprimeo HCT onmiddellijk worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de tekenen en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden genomen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met een natriumdepletie en/of volumedepletie, zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Sprimeo HCT. Sprimeo HCT mag alleen worden gebruikt na correctie van een eventuele vooraf bestaande natrium- en/of volumedepletie.

Verstoorde elektrolytenbalans

De behandeling met Sprimeo HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld ‘salt losing’ nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Sprimeo HCT gestopt worden totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is. Hoewel hypokaliëmie zich tijdens het gebruik van thiazidediuretica kan ontwikkelen, kan een gelijktijdige behandeling met aliskiren de door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico van hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een hoge diurese hebben, bij patiënten met een onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotrop hormoon (ACTH) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Daarentegen, werden verhoogde kaliumspiegels in het serum waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACEs of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 4.8).

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Sprimeo HCT, moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Er is geen bewijs dat Sprimeo HCT door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een klein chloridetekort dat meestal niet behandeld hoeft te worden.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Thiaziden verminderen de calciumexcretie via de urine en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Sprimeo HCT moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Gestoorde nierfunctie en niertransplantatie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Sprimeo HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten inclusief kalium, creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie of anurie (zie rubriek 4.3).

Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (GFR van ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Er is geen ervaring met de toediening van Sprimeo HCT bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan.

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die een verhoogd risico geven op nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACEs of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Tijdens de postmarketing ervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was reversibel na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Gestoorde leverfunctie

Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of een progressieve leveraandoening omdat kleine schommelingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen induceren of bespoedigen. De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Sprimeo HCT bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie. Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is het gebruik van Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Er is geen klinische ervaring met Sprimeo HCT bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Matige P-gp remmers

Het gelijktijdig toedienen van aliskiren 300 mg met ketoconazol 200 mg of verapamil 240 mg resulteerde in een verhoging van respectievelijk 76% of 97% van de aliskiren AUC. Daarom moet men voorzichtig zijn met de toediening van aliskiren met matige P-gp remmers zoals ketoconazol of verapamil (zie rubriek 4.5).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie met voorzichtigheid worden behandeld.

Nierarteriestenose en renovasculaire hypertensie

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Sprimeo HCT bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Metabole en endocriene effecten

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol en triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn. Het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus (zie rubriek 4.3).

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie (zie rubriek 4.3). Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur en het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Sprimeo HCT moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Sprimeo HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren of weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Sprimeo HCT worden gestopt.

Zoals met alle antihypertensiva kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

Overgevoelighedsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten, maar deze reacties komen meer voor bij patiënten met een allergie of bronchiaal astma.

Hulpstoffen

Sprimeo HCT bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Sprimeo HCT bevat tarwezetmeel. Het is geschikt voor mensen met coeliakie. Patiënten met een overgevoeligheid voor tarwe (anders dan coeliakie) dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over interacties met Sprimeo HCT

Geneesmiddelen die een invloed hebben op kaliumspiegels in serum: Het kalium-verlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door het kaliumsparende effect van aliskiren. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium kan naar verwachting echter worden versterkt door andere geneesmiddelen die verband houden met een kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuurderivaten). Daarentegen, het gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben: Een regelmatige controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen wanneer Sprimeo HCT wordt toegediend met geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben (bv. digitalisglycosiden, anti-arrhythmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur, en niet-selectieve NSAID's: Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. NSAID's kunnen ook het diuretische en antihypertensieve effect van hydrochloorthiazide verzwakken.

Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kunnen aliskiren en hydrochloorthiazide indien toegediend in combinatie met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijkheid acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van Sprimeo HCT met een NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Andere antihypertensiva: Het antihypertensieve effect van Sprimeo HCT kan versterkt worden bij het gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Aanvullende informatie over interacties van aliskiren

De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Stoffen die in klinisch farmacokinetische onderzoeken met aliskiren zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibraat, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat, digoxine, metformine, amlodipine, atorvastatine, cimetidine en hydrochloorthiazide. Er zijn geen klinisch relevante interacties vastgesteld. Als gevolg hiervan hoeft de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet te worden aangepast.

P-glycoproteïne interacties: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste efflux systeem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies.

Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) zouden de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasma concentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

Sterke P-gp remmers: Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de $C_{\max}$ van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de $C_{\max}$ van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Matige P-gp remmers: Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) met aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed verdragen te worden in gecontroleerde klinische onderzoeken. Uit preklinische onderzoeken blijkt dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de galexcretie vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

P-gp substraten of zwakke remmers: Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en $C_{\max}$ van aliskiren (300 mg) met 50%.

Organisch anion-transporterende polypeptide (OATP)-remmers: Preklinisch onderzoek toont aan dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met pompelmoessap/grapefruitsap).

Pompelmoessap/grapefruitsap: Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de $C_{\max}$ van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastrointestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Sprimeo HCT te worden ingenomen.

Furosemide: Wanneer aliskiren gelijktijdig met furosemide werd toegediend, daalden de AUC en $C_{\max}$ van furosemide met respectievelijk 28% en 49%. Het wordt daarom aanbevolen om de effecten te controleren wanneer een behandeling met furosemide wordt ingesteld of aangepast om een mogelijk gebruik van een te kleine hoeveelheid te vermijden tijdens klinische situaties van volumeoverbelasting.

Warfarine: De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Interacties met voedsel: Bij maaltijden met een hoog vetgehalte is aangetoond dat ze de opname van aliskiren aanzienlijk verminderen.

Aanvullende informatie over interacties van hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie vertonen met thiazidediuretica:

Lithium: de renale klaring van lithium wordt door thiaziden verminderd en daarom kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn bij gebruik van hydrochloorthiazide. De gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen. Als deze combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt aanbevolen de lithiumpiegel in serum tijdens gelijktijdig gebruik zorgvuldig te controleren.

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken: Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiarritmica en enkele antipsychotica.

Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden: Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline): Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

Digoxine of andere digitalisglycosiden: Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerkingen die digitalisgeïnduceerde hartritme stoornissen bevorderen.

Vitamine D en calciumzouten: Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica): Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn (zie rubriek 4.4). Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op melkzuuracidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide: Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht: Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden: De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica kunnen verminderen.

Amantadine: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.

Ionenwisselaarharsen: De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou mogelijk de kans op interactie echter kunnen verkleinen.

Cytotoxica: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

Alcohol, barbituraten of narcotica: Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.

Methyldopa: Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Contrastmiddelen op basis van jodium: In geval van dehydratie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodiumbevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden wanneer ze tijdens het tweede en derde trimester werden gebruikt. De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan..

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op vermindering van het plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een voordelig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen met uitzondering van zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kon worden toegepast.

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken met deze combinatie uitgevoerd en daarom dient Sprimeo HCT niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte alternatieve behandeling overgeschakeld te worden. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet de behandeling met Sprimeo HCT zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk terechtkomt. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van Sprimeo HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Sprimeo HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het is onwaarschijnlijk dat Sprimeo HCT invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of sufheid af en toe kan optreden wanneer men met een antihypertensivum wordt behandeld.

4.8 Bijwerkingen

Combinatie aliskiren/hydrochloorthiazide

De veiligheid van Sprimeo HCT is onderzocht in 9 klinische onderzoeken met meer dan 3.900 patiënten, waarvan er meer dan 700 langer dan 6 maanden en 190 langer dan 1 jaar zijn behandeld. De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met geslacht, leeftijd, BMI ('body mass index'), ras of etnische afkomst. De behandeling met Sprimeo HCT gaf bij doses tot 300 mg/25 mg een totale incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar is met die van placebo. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en van voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De vaakst voorkomende bijwerking waargenomen met Sprimeo HCT is diarree. De bijwerkingen die voordien werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Sprimeo HCT (aliskiren en hydrochloorthiazide) en die worden vermeld in de respectievelijke paragrafen over de individuele componenten, kunnen optreden met Sprimeo HCT.

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree

Diarree: Diarree is een dosisgebonden bijwerking van aliskiren. In gecontroleerde klinische onderzoeken was de incidentie van diarree bij patiënten die met Sprimeo HCT behandeld werden 1,3% vergeleken met 1,4% bij patiënten die met aliskiren of 1,9% bij patiënten die met hydrochloorthiazide werden behandeld.

Serumkalium: In een groot placebogecontroleerd klinisch onderzoek wogen bij vele patiënten de tegengestelde effecten van aliskiren (150 mg of 300 mg) en hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) op de kaliumspiegel in serum ongeveer tegen elkaar op. Bij andere patiënten kan een van de twee effecten overwegen. Bij patiënten die een risico lopen moet de kaliumspiegel in serum regelmatig op de aangewezen tijdstippen worden gecontroleerd om een mogelijke verstoorde elektrolytenbalans te kunnen detecteren (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Sprimeo HCT kunnen andere bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet in klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

De behandeling met aliskiren tot 300 mg gaf een algemene incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met die van placebo. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

De bekende bijwerkingen van aliskiren worden beschreven in de tabel hieronder gebruik makend van dezelfde conventie als eerder beschreven voor de vaste combinatie.

Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	
Soms:	Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties
Huid-en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Huiduitslag, “severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties
Zelden:	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	Artralgie
Nier-en urinewegaandoeningen	
Soms:	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak:	Hyperkaliëmie
Zelden:	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet
Zelden:	Verhoogd creatininegehalte in het bloed

Tijdens de behandeling met aliskiren traden angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties op. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en kwam het met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevalen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Overgevoeligheidsreacties zijn ook gemeld tijdens post-marketing ervaring.

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere middelen die een werking hebben op het renine-angiotensinesysteem, zoals ACE-remmers en ARBs.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

In postmarketing ervaring werden renale dysfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die risico liepen (zie rubriek 4.4). Er zijn ook meldingen van perifeer oedeem, stijging van het creatininegehalte in het bloed en “severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is gedurende vele jaren veelvuldig voorgeschreven, vaker in hogere dosis dan die in Sprimeo HCT. De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met enkel thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Trombocytopenie, soms met purpura
Zeer zelden:	Agranulocytose, beenmergdepressie, hemolytische anemie, leukopenie
Niet bekend:	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden:	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Hypokaliëmie
Vaak:	Hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie
Zelden:	Hypercalciëmie, hyperglykemie, verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
Zeer zelden:	Hypochloremische alkalose
Psychische stoornissen	
Zelden:	Depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden:	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden:	Visusstoornis
Niet bekend:	Acuut geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	
Zelden:	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden:	Ademnood (inclusief pneumonitis en longoedeem)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Verminderde eetlust, matige misselijkheid en braken
Zelden:	Abdominaal ongemak, constipatie, diarree
Zeer zelden:	Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Intrahepatische cholestase, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria en andere vormen van huiduitslag

Zelden: Fotosensitiviteitsreacties

Zeer zelden: Cutane lupus erythematosusachtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus, necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse

Niet bekend: Erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: Spierspasmus

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Nierfunctiestoornis, acuut nierfalen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Asthenie, koorts

Onderzoeken

Zeer vaak: Verhoogde cholesterol- en triglyceridenwaarden

Zelden: Glycosurie

4.9 Overdosering

Er is geen informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Primeo HCT. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritme stoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren. Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (< 2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinaties van renineremmer (aliskiren) en diuretica (hydrochloorthiazide), ATC-code: C09XA52

Primeo HCT combineert twee antihypertensiva om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren behoort tot de klasse van directe renineremmers en hydrochloorthiazide tot de klasse van thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen met complementaire werkingsmechanismen geeft een additief antihypertensief effect waardoor de bloeddruk sterker daalt dan bij het gebruik van de afzonderlijke componenten.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAAS (angiotensin-converting-enzyme-remmers (ACE-remmers) en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van de effecten op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling (12 maanden) en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine en de bètablokker atenolol. Deze combinaties waren werkzaam en werden goed verdragen.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er is geen bewijs gevonden met betrekking tot hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel dysfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodelering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie, en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR < 60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Vroegtijdige studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,09 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,97, 1,22, tweezijdig p=0,17). Daarboven werd een verhoogd aantal ernstige nevenwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo voor renale complicaties (4,7% versus 3,3%), hyperkaliëmie (36,9% versus 27,1%), hypotensie (18,4% versus 14,6%) en beroerte (2,7% versus 2,0%). Er was een verhoogde incidentie van niet-fatale beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Hydrochloorthiazide

De plaats waar thiazidediuretica werken is hoofdzakelijk in de distale niertubulus. Het is aangetoond dat er in de bijnierschors een receptor met hoge affiniteit aanwezig is als belangrijkste bindingsplaats voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in de distale niertubulus. Het werkingsmechanisme van thiaziden gebeurt door remming van de Na⁺Cl⁻-symporter door te concurreren voor de Cl⁻-plaats, waardoor de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden: rechtstreeks de uitscheiding van natrium en chloride verhogen tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met een daaruit volgende verhoging van de plasmarenineactiviteit, aldosteronsecretie en kaliumverlies via de urine, en een verlaging van de kaliumspiegel in serum.

Aliskiren/hydrochloorthiazide

In klinische onderzoeken kregen meer dan 3.900 hypertensieve patiënten Sprimeo HCT eenmaal daags.

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van Sprimeo HCT tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval. Het antihypertensieve effect wordt voornamelijk binnen 1 week zichtbaar en het maximale effect wordt doorgaans binnen 4 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Het antihypertensieve effect van een enkele dosis van de combinatie hield 24 uur aan. Na stopzetting van de behandeling met aliskiren (aliskiren met of zonder toevoeging van hydrochloorthiazide) keerde de bloeddruk geleidelijk (3-4 weken) terug naar de uitgangswaarden; er was geen bewijs voor een reboundeffect.

In een placebogecontroleerd onderzoek met 2.762 hypertensieve patiënten met een diastolische bloeddruk van ≥ 95 mmHg en < 110 mmHg (gemiddelde bloeddruk bij aanvang 153,6/99,2 mmHg) werd Sprimeo HCT bestudeerd. Bij dit onderzoek leidde Sprimeo HCT bij doses van 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg tot dosisafhankelijke bloeddrukdalingen (systolisch/diastolisch) van respectievelijk 17,6/11,9 mmHg tot 21,2/14,3 mmHg ten opzichte van 7,5/6,9 mmHg met placebo. De grotere bloeddrukdalingen met deze combinatiedoses waren ook significant groter dan de respectieve doses van aliskiren en hydrochloorthiazide wanneer deze alleen werden gebruikt. De combinatie van aliskiren en hydrochloorthiazide neutraliseerde de reactieve stijging van PRA als gevolg van hydrochloorthiazide.

Wanneer Sprimeo HCT werd toegediend bij hypertensieve patiënten met een uitgesproken verhoogde bloeddruk (systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg) vertoonde Sprimeo HCT bij doses van 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg toegediend zonder optitratie van de monotherapie significant grotere percentages voor het onder controle brengen van de systolische/diastolische bloeddruk ($< 140/90$ mmHg) ten opzichte van de respectieve monotherapieën. Bij deze populatie leidde Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg tot een dosisafhankelijke daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 20,6/12,4 mmHg tot 24,8/14,5 mmHg die significant waren ten opzichte van de respectieve monotherapieën. De veiligheid van de combinatietherapie was vergelijkbaar met die van de respectieve monotherapieën, ongeacht de ernst van de hypertensie of de aan- of afwezigheid van een bijkomend cardiovasculair risico. Bij de combinatietherapie traden hypotensie en aanverwante bijwerkingen soms op, zonder verhoogde incidentie bij oudere patiënten.

Bij een onderzoek met 880 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op een behandeling met aliskiren 300 mg leidde de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 15,8/11,0 mmHg, een daling die significant was ten opzichte van de monotherapie met aliskiren 300 mg. Bij een onderzoek met 722 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op een behandeling met hydrochloorthiazide 25 mg leidde de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 16,78/10,7 mmHg, een daling die significant was ten opzichte van de monotherapie met hydrochloorthiazide 25 mg.

Bij een ander klinisch onderzoek werden ook de werkzaamheid en veiligheid van Sprimeo HCT beoordeeld bij 489 obese hypertensieve patiënten die niet reageerden op hydrochloorthiazide 25 mg (aanvangswaarde voor systolische/diastolische bloeddruk 149,4/96,8 mmHg). Bij deze moeilijk te behandelen populatie leidde Sprimeo HCT tot een bloeddrukdaling (systolische/diastolische) van 15,8/11,9 mmHg ten opzichte van 15,4/11,3 mmHg voor irbesartan/hydrochloorthiazide, 13,6/10,3 mmHg voor amlodipine/hydrochloorthiazide en 8,6/7,9 mmHg voor een monotherapie met hydrochloorthiazide, waarbij de veiligheid vergelijkbaar was met die van de monotherapie met hydrochloorthiazide.

Bij een onderzoek met 183 gerandomiseerde patiënten met ernstige hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 105 en < 120 mmHg) bleek een behandelingsschema met aliskiren en een eventuele toevoeging van hydrochloorthiazide 25 mg veilig en werkzaam te zijn bij het verlagen van de bloeddruk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de $C_{\max}$ met 85% en AUC met 70%. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Metabolisme en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (terugwinning van orale radioactieve dosis = 91%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding enigszins meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van dosisproportionaliteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis is de absorptie van hydrochloorthiazide snel (T_{max} ongeveer 2 u). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosisproportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide in erythrocyten, waarbij het niveau ongeveer 3 maal hoger ligt dan in plasma.

Metabolisme en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt vooral in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Aliskiren/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Sprimeo HCT-tabletten wordt de mediane piekplasmaconcentratie binnen 1 uur bereikt voor aliskiren en na 2,5 uur voor hydrochloorthiazide.

De snelheid en mate van absorptie van Sprimeo HCT stemmen overeen met de biologische beschikbaarheid van aliskiren en hydrochloorthiazide wanneer ze als afzonderlijke monotherapieën worden gegeven. Voor Sprimeo HCT is een vergelijkbaar voedsel effect waargenomen als voor de afzonderlijke monotherapieën.

Karakteristieken bij patiënten

Sprimeo HCT bleek effectief te zijn als antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De farmacokinetiek van aliskiren wordt niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot matige leveraandoening. Dientengevolge hoeft de aanvangsdosis van Sprimeo HCT niet te worden aangepast bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie die met Sprimeo HCT worden behandeld. Het gebruik van Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingsnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie of een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) en het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Een aanpassing van de aanvangsdosis van Sprimeo HCT is niet vereist voor oudere patiënten. Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor de pediatrische populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische veiligheidsonderzoeken met aliskiren toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren. In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecumadenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Aliskiren had geen mutageen vermogen, embryofetale toxiciteit of teratogeniciteit. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling waren niet aangedaan bij ratten.

Preklinische beoordelingen ter ondersteuning van de toediening van hydrochloorthiazide bij de mens omvatten *in vitro* genotoxiciteitstests, reproductietoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren. Er zijn uitvoerige klinische gegevens beschikbaar voor hydrochloorthiazide en deze worden in de relevante rubrieken vermeld.

De bevindingen die in de 2 en 13 weken durende toxiciteitsonderzoeken zijn waargenomen, kwamen overeen met deze die eerder waren waargenomen met monotherapie van aliskiren of hydrochloorthiazide. Er werden geen nieuwe of onverwachte bevindingen waargenomen die relevant zijn voor gebruik bij mensen. Verhoogde cellulaire vacuolenvorming van de zona glomerulosa van de bijnier werd waargenomen tijdens een 13-weken toxiciteitsstudie bij ratten. Deze bevinding werd waargenomen bij dieren die met hydrochloorthiazide werden behandeld, maar niet bij dieren die aliskiren alleen of de drager ervan kregen. Er was geen bewijs dat deze bevinding werd versterkt door de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide omdat dit enkel met een minimale ernst zichtbaar was bij alle dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Lactosemonohydraat
Tarwezetmeel
Povidon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk

Omhulling:

Talk
Hypromellose
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/Alu/PVC-Alu blisterverpakkingen:

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50 of 56 tabletten.

Multiverpakkingen met 90, 98 of 280 tabletten.

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) –Alu blisterverpakkingen:

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 of 98 tabletten.

Enkelstuksverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 56 x 1 tablet.

Multiverpakkingen met 280 tabletten.

Multiverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 98 x 1 tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of doseringen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/021-040

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

23.06.2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (in de vorm van hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen: Elke tablet bevat 25 mg lactosemonohydraat en 24,5 mg tarwezetmeel.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Violet-witte, biconvexe, ovaalvormige, filmomhulde tablet, bedrukt met 'CVI' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Sprimeo HCT is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren of hydrochloorthiazide alleen.

Sprimeo HCT is geïndiceerd als substitutietherapie bij patiënten die voldoende onder controle zijn gebracht met het gelijktijdig gebruik van aliskiren en hydrochloorthiazide bij hetzelfde dosisniveau als dat van de combinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Sprimeo HCT is één tablet per dag. Sprimeo HCT dient eenmaal per dag te worden ingenomen, met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen met Sprimeo HCT te worden ingenomen.

Het antihypertensieve effect wordt meestal binnen 1 week zichtbaar en het maximale effect wordt doorgaans binnen 4 weken waargenomen.

Dosering bij patiënten die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met monotherapie van aliskiren of hydrochloorthiazide

Een individuele dosistitratie met elk van de twee componenten kan aanbevolen worden alvorens over te schakelen op de vaste combinatie. Indien klinisch geïndiceerd, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie in overweging worden genomen.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren 300 mg of hydrochloorthiazide 12,5 mg alleen of met Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Als de bloeddruk na een behandeling van 2-4 weken nog niet onder controle is, kan de dosis getitreerd worden tot maximaal Sprimeo HCT 300 mg/25 mg per dag. De dosering moet per patiënt worden bepaald en aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Dosering als substitutietherapie

Gemakshalve kunnen patiënten die afzonderlijke tabletten van aliskiren en hydrochloorthiazide krijgen, overgeschakeld worden op een Sprimeo HCT-tablet met een vaste combinatie die dezelfde dosis van de componenten bevat.

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is het gebruik van Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met angiotensinereceptorblokkers (ARBs) of angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Gestoorte leverfunctie

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Sprimeo HCT wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1) of voor andere, van sulfonamide afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Anurie.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie en symptomatische hyperurikemie.
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Hartfalen

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association (NYHA) functionele klasse III-IV). Sprimeo HCT dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen omdat de klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beperkt zijn.

Angio-oedeem

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als angio-oedeem optreedt, moet Sprimeo HCT onmiddellijk worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de tekenen en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden genomen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met een natriumdepletie en/of volumedepletie, zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Sprimeo HCT. Sprimeo HCT mag alleen worden gebruikt na correctie van een eventuele vooraf bestaande natrium- en/of volumedepletie.

Verstoorde elektrolytenbalans

De behandeling met Sprimeo HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld ‘salt losing’ nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Sprimeo HCT gestopt worden totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is. Hoewel hypokaliëmie zich tijdens het gebruik van thiazidediuretica kan ontwikkelen, kan een gelijktijdige behandeling met aliskiren de door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico van hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een hoge diurese hebben, bij patiënten met een onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Daarentegen, werden verhoogde kaliumspiegels in het serum waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACEs of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 4.8).

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Sprimeo HCT, moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Er is geen bewijs dat Sprimeo HCT door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een klein chloridetekort dat meestal niet behandeld hoeft te worden.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Thiaziden verminderen de calciumexcretie via de urine en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Sprimeo HCT moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Gestoorde nierfunctie en niertransplantatie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Sprimeo HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten inclusief kalium, creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie of anurie (zie rubriek 4.3).

Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (GFR van ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Er is geen ervaring met de toediening van Sprimeo HCT bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan.

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die een verhoogd risico geven op nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACEs of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Tijdens de postmarketing ervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was reversibel na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Gestoorde leverfunctie

Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of een progressieve leveraandoening omdat kleine schommelingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen induceren of bespoedigen. De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Sprimeo HCT bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie. Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is het gebruik van Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Er is geen klinische ervaring met Sprimeo HCT bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Matige P-gp remmers

Het gelijktijdig toedienen van aliskiren 300 mg met ketoconazol 200 mg of verapamil 240 mg resulteerde in een verhoging van respectievelijk 76% of 97% van de aliskiren AUC. Daarom moet men voorzichtig zijn met de toediening van aliskiren met matige P-gp remmers zoals ketoconazol of verapamil (zie rubriek 4.5).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie met voorzichtigheid worden behandeld.

Nierarteriestenose en renovasculaire hypertensie

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Sprimeo HCT bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Metabole en endocriene effecten

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol en triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn. Het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus (zie rubriek 4.3).

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie (zie rubriek 4.3). Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur en het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Sprimeo HCT moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Sprimeo HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren of weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Sprimeo HCT worden gestopt.

Zoals met alle antihypertensiva kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

Overgevoelighedsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten, maar deze reacties komen meer voor bij patiënten met een allergie of bronchiaal astma.

Hulpstoffen

Sprimeo HCT bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Sprimeo HCT bevat tarwezetmeel. Het is geschikt voor mensen met coeliakie. Patiënten met een overgevoeligheid voor tarwe (anders dan coeliakie) dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over interacties met Sprimeo HCT

Geneesmiddelen die een invloed hebben op kaliumspiegels in serum: Het kalium-verlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door het kaliumsparende effect van aliskiren. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium kan naar verwachting echter worden versterkt door andere geneesmiddelen die verband houden met een kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuurderivaten). Daarentegen, het gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben: Een regelmatige controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen wanneer Sprimeo HCT wordt toegediend met geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben (bv. digitalisglycosiden, anti-arrhythmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur, en niet-selectieve NSAID's: Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. NSAID's kunnen ook het diuretische en antihypertensieve effect van hydrochloorthiazide verzwakken.

Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kunnen aliskiren en hydrochloorthiazide indien toegediend in combinatie met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijkheid acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van Sprimeo HCT met een NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Andere antihypertensiva: Het antihypertensieve effect van Sprimeo HCT kan versterkt worden bij het gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Aanvullende informatie over interacties van aliskiren

De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Stoffen die in klinisch farmacokinetische onderzoeken met aliskiren zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibraat, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat, digoxine, metformine, amlodipine, atorvastatine, cimetidine en hydrochloorthiazide. Er zijn geen klinisch relevante interacties vastgesteld. Als gevolg hiervan hoeft de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet te worden aangepast.

P-glycoproteïne interacties: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste efflux systeem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies.

Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) zouden de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasma concentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

Sterke P-gp remmers: Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Matige P-gp remmers: Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) met aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed verdragen te worden in gecontroleerde klinische onderzoeken. Uit preklinische onderzoeken blijkt dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de galexcretie vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

P-gp substraten of zwakke remmers: Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%.

Organisch anion-transporterende polypeptide (OATP)-remmers: Preklinisch onderzoek toont aan dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met pompelmoessap/grapefruitsap).

Pompelmoessap/grapefruitsap: Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastrointestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Sprimeo HCT te worden ingenomen.

Furosemide: Wanneer aliskiren gelijktijdig met furosemide werd toegediend, daalden de AUC en C_{max} van furosemide met respectievelijk 28% en 49%. Het wordt daarom aanbevolen om de effecten te controleren wanneer een behandeling met furosemide wordt ingesteld of aangepast om een mogelijk gebruik van een te kleine hoeveelheid te vermijden tijdens klinische situaties van volumeoverbelasting.

Warfarine: De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Interacties met voedsel: Bij maaltijden met een hoog vetgehalte is aangetoond dat ze de opname van aliskiren aanzienlijk verminderen.

Aanvullende informatie over interacties van hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie vertonen met thiazidediuretica:

Lithium: de renale klaring van lithium wordt door thiaziden verminderd en daarom kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn bij gebruik van hydrochloorthiazide. De gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen. Als deze combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt aanbevolen de lithiumpiegel in serum tijdens gelijktijdig gebruik zorgvuldig te controleren.

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken: Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiarritmica en enkele antipsychotica.

Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden: Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline): Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

Digoxine of andere digitalisglycosiden: Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerkingen die digitalisgeïnduceerde hartritme stoornissen bevorderen.

Vitamine D en calciumzouten: Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica): Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn (zie rubriek 4.4). Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op melkzuuracidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide: Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht: Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden: De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica kunnen verminderen.

Amantadine: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.

Ionenwisselaarharsen: De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou mogelijk de kans op interactie echter kunnen verkleinen.

Cytotoxica: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

Alcohol, barbituraten of narcotica: Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.

Methyldopa: Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Contrastmiddelen op basis van jodium: In geval van dehydratie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodiumbevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden wanneer ze tijdens het tweede en derde trimester werden gebruikt. De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan..

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op vermindering van het plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een voordelig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen met uitzondering van zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kon worden toegepast.

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken met deze combinatie uitgevoerd en daarom dient Sprimeo HCT niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte alternatieve behandeling overgeschakeld te worden. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet de behandeling met Sprimeo HCT zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk terechtkomt. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van Sprimeo HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Sprimeo HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het is onwaarschijnlijk dat Sprimeo HCT invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of sluijterheid af en toe kan optreden wanneer men met een antihypertensivum wordt behandeld.

4.8 Bijwerkingen

Combinatie aliskiren/hydrochloorthiazide

De veiligheid van Sprimeo HCT is onderzocht in 9 klinische onderzoeken met meer dan 3.900 patiënten, waarvan er meer dan 700 langer dan 6 maanden en 190 langer dan 1 jaar zijn behandeld. De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met geslacht, leeftijd, BMI ('body mass index'), ras of etnische afkomst. De behandeling met Sprimeo HCT gaf bij doses tot 300 mg/25 mg een totale incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar is met die van placebo. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en van voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De vaakst voorkomende bijwerking waargenomen met Sprimeo HCT is diarree. De bijwerkingen die voordien werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Sprimeo HCT (aliskiren en hydrochloorthiazide) en die worden vermeld in de respectievelijke paragrafen over de individuele componenten, kunnen optreden met Sprimeo HCT.

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree

Diarree: Diarree is een dosisgebonden bijwerking van aliskiren. In gecontroleerde klinische onderzoeken was de incidentie van diarree bij patiënten die met Sprimeo HCT behandeld werden 1,3% vergeleken met 1,4% bij patiënten die met aliskiren of 1,9% bij patiënten die met hydrochloorthiazide werden behandeld.

Serumkalium: In een groot placebogecontroleerd klinisch onderzoek wogen bij vele patiënten de tegengestelde effecten van aliskiren (150 mg of 300 mg) en hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) op de kaliumspiegel in serum ongeveer tegen elkaar op. Bij andere patiënten kan een van de twee effecten overwegen. Bij patiënten die een risico lopen moet de kaliumspiegel in serum regelmatig op de aangewezen tijdstippen worden gecontroleerd om een mogelijke verstoorde elektrolytenbalans te kunnen detecteren (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Sprimeo HCT kunnen andere bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet in klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

De behandeling met aliskiren tot 300 mg gaf een algemene incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met die van placebo. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

De bekende bijwerkingen van aliskiren worden beschreven in de tabel hieronder gebruik makend van dezelfde conventie als eerder beschreven voor de vaste combinatie.

Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	
Soms:	Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties
Huid-en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Huiduitslag, “severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties
Zelden:	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	Artralgie
Nier-en urinewegaandoeningen	
Soms:	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak:	Hyperkaliëmie
Zelden:	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet
Zelden:	Verhoogd creatininegehalte in het bloed

Tijdens de behandeling met aliskiren traden angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties op. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en kwam het met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevallen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Overgevoeligheidsreacties zijn ook gemeld tijdens post-marketing ervaring.

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere middelen die een werking hebben op het renine-angiotensinesysteem, zoals ACE-remmers en ARBs.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

In postmarketing ervaring werden renale dysfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die risico liepen (zie rubriek 4.4). Er zijn ook meldingen van perifeer oedeem, stijging van het creatininegehalte in het bloed en “severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is gedurende vele jaren veelvuldig voorgeschreven, vaker in hogere dosis dan die in Sprimeo HCT. De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met enkel thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Trombocytopenie, soms met purpura
Zeer zelden:	Agranulocytose, beenmergdepressie, hemolytische anemie, leukopenie
Niet bekend:	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden:	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Hypokaliëmie
Vaak:	Hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie
Zelden:	Hypercalciëmie, hyperglykemie, verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
Zeer zelden:	Hypochloremische alkalose
Psychische stoornissen	
Zelden:	Depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden:	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden:	Visusstoornis
Niet bekend:	Acuut geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	
Zelden:	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden:	Ademnood (inclusief pneumonitis en longoedeem)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Verminderde eetlust, matige misselijkheid en braken
Zelden:	Abdominaal ongemak, constipatie, diarree
Zeer zelden:	Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Intrahepatische cholestase, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria en andere vormen van huiduitslag

Zelden: Fotosensitiviteitsreacties

Zeer zelden: Cutane lupus erythematosusachtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus, necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse

Niet bekend: Erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: Spierspasmie

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Nierfunctiestoornis, acuut nierfalen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Asthenie, koorts

Onderzoeken

Zeer vaak: Verhoogde cholesterol- en triglyceridenwaarden

Zelden: Glycosurie

4.9 Overdosering

Er is geen informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Sprimeo HCT. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren. Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (< 2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinaties van renineremmer (aliskiren) en diuretica (hydrochloorthiazide), ATC-code: C09XA52

Sprimeo HCT combineert twee antihypertensiva om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren behoort tot de klasse van directe renineremmers en hydrochloorthiazide tot de klasse van thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen met complementaire werkingsmechanismen geeft een additief antihypertensief effect waardoor de bloeddruk sterker daalt dan bij het gebruik van de afzonderlijke componenten.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAAS (angiotensin-converting-enzyme-remmers (ACE-remmers) en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van de effecten op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling (12 maanden) en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine en de bètablokker atenolol. Deze combinaties waren werkzaam en werden goed verdragen.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er is geen bewijs gevonden met betrekking tot hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel dysfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodelering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie, en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR < 60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Vroegtijdige studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,09 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,97, 1,22, tweezijdig p=0,17). Daarboven werd een verhoogd aantal ernstige nevenwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo voor renale complicaties (4,7% versus 3,3%), hyperkaliëmie (36,9% versus 27,1%), hypotensie (18,4% versus 14,6%) en beroerte (2,7% versus 2,0%). Er was een verhoogde incidentie van niet-fatale beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Hydrochloorthiazide

De plaats waar thiazidediuretica werken is hoofdzakelijk in de distale niertubulus. Het is aangetoond dat er in de bijnierschors een receptor met hoge affiniteit aanwezig is als belangrijkste bindingsplaats voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in de distale niertubulus. Het werkingsmechanisme van thiaziden gebeurt door remming van de Na⁺Cl⁻-symporter door te concurreren voor de Cl⁻-plaats, waardoor de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden: rechtstreeks de uitscheiding van natrium en chloride verhogen tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met een daaruit volgende verhoging van de plasmarenineactiviteit, aldosteronsecretie en kaliumverlies via de urine, en een verlaging van de kaliumspiegel in serum.

Aliskiren/hydrochloorthiazide

In klinische onderzoeken kregen meer dan 3.900 hypertensieve patiënten Sprimeo HCT eenmaal daags.

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van Sprimeo HCT tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval. Het antihypertensieve effect wordt voornamelijk binnen 1 week zichtbaar en het maximale effect wordt doorgaans binnen 4 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Het antihypertensieve effect van een enkele dosis van de combinatie hield 24 uur aan. Na stopzetting van de behandeling met aliskiren (aliskiren met of zonder toevoeging van hydrochloorthiazide) keerde de bloeddruk geleidelijk (3-4 weken) terug naar de uitgangswaarden; er was geen bewijs voor een reboundeffect.

In een placebogecontroleerd onderzoek met 2.762 hypertensieve patiënten met een diastolische bloeddruk van ≥ 95 mmHg en < 110 mmHg (gemiddelde bloeddruk bij aanvang 153,6/99,2 mmHg) werd Sprimeo HCT bestudeerd. Bij dit onderzoek leidde Sprimeo HCT bij doses van 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg tot dosisafhankelijke bloeddrukdalingen (systolisch/diastolisch) van respectievelijk 17,6/11,9 mmHg tot 21,2/14,3 mmHg ten opzichte van 7,5/6,9 mmHg met placebo. De grotere bloeddrukdalingen met deze combinatiedoses waren ook significant groter dan de respectieve doses van aliskiren en hydrochloorthiazide wanneer deze alleen werden gebruikt. De combinatie van aliskiren en hydrochloorthiazide neutraliseerde de reactieve stijging van PRA als gevolg van hydrochloorthiazide.

Wanneer Sprimeo HCT werd toegediend bij hypertensieve patiënten met een uitgesproken verhoogde bloeddruk (systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg) vertoonde Sprimeo HCT bij doses van 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg toegediend zonder optitratie van de monotherapie significant grotere percentages voor het onder controle brengen van de systolische/diastolische bloeddruk ($< 140/90$ mmHg) ten opzichte van de respectieve monotherapieën. Bij deze populatie leidde Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg tot een dosisafhankelijke daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 20,6/12,4 mmHg tot 24,8/14,5 mmHg die significant waren ten opzichte van de respectieve monotherapieën. De veiligheid van de combinatietherapie was vergelijkbaar met die van de respectieve monotherapieën, ongeacht de ernst van de hypertensie of de aan- of afwezigheid van een bijkomend cardiovasculair risico. Bij de combinatietherapie traden hypotensie en aanverwante bijwerkingen soms op, zonder verhoogde incidentie bij oudere patiënten.

Bij een onderzoek met 880 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op een behandeling met aliskiren 300 mg leidde de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 15,8/11,0 mmHg, een daling die significant was ten opzichte van de monotherapie met aliskiren 300 mg. Bij een onderzoek met 722 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op een behandeling met hydrochloorthiazide 25 mg leidde de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 16,78/10,7 mmHg, een daling die significant was ten opzichte van de monotherapie met hydrochloorthiazide 25 mg.

Bij een ander klinisch onderzoek werden ook de werkzaamheid en veiligheid van Sprimeo HCT beoordeeld bij 489 obese hypertensieve patiënten die niet reageerden op hydrochloorthiazide 25 mg (aanvangswaarde voor systolische/diastolische bloeddruk 149,4/96,8 mmHg). Bij deze moeilijk te behandelen populatie leidde Sprimeo HCT tot een bloeddrukdaling (systolische/diastolische) van 15,8/11,9 mmHg ten opzichte van 15,4/11,3 mmHg voor irbesartan/hydrochloorthiazide, 13,6/10,3 mmHg voor amlodipine/hydrochloorthiazide en 8,6/7,9 mmHg voor een monotherapie met hydrochloorthiazide, waarbij de veiligheid vergelijkbaar was met die van de monotherapie met hydrochloorthiazide.

Bij een onderzoek met 183 gerandomiseerde patiënten met ernstige hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 105 en < 120 mmHg) bleek een behandelingsschema met aliskiren en een eventuele toevoeging van hydrochloorthiazide 25 mg veilig en werkzaam te zijn bij het verlagen van de bloeddruk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de $C_{\max}$ met 85% en AUC met 70%. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Metabolisme en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (terugwinning van orale radioactieve dosis = 91%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding enigszins meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van dosisproportionaliteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis is de absorptie van hydrochloorthiazide snel (T_{max} ongeveer 2 u). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosisproportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide in erythrocyten, waarbij het niveau ongeveer 3 maal hoger ligt dan in plasma.

Metabolisme en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt vooral in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Aliskiren/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Sprimeo HCT-tabletten wordt de mediane piekplasmaconcentratie binnen 1 uur bereikt voor aliskiren en na 2,5 uur voor hydrochloorthiazide.

De snelheid en mate van absorptie van Sprimeo HCT stemmen overeen met de biologische beschikbaarheid van aliskiren en hydrochloorthiazide wanneer ze als afzonderlijke monotherapieën worden gegeven. Voor Sprimeo HCT is een vergelijkbaar voedsel effect waargenomen als voor de afzonderlijke monotherapieën.

Karakteristieken bij patiënten

Sprimeo HCT bleek effectief te zijn als antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De farmacokinetiek van aliskiren wordt niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot matige leveraandoening. Dientengevolge hoeft de aanvangsdosis van Sprimeo HCT niet te worden aangepast bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie die met Sprimeo HCT worden behandeld. Het gebruik van Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingsnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie of een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) en het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Een aanpassing van de aanvangsdosis van Sprimeo HCT is niet vereist voor oudere patiënten. Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor de pediatrische populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische veiligheidsonderzoeken met aliskiren toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren. In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecumadenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Aliskiren had geen mutageen vermogen, embryofetale toxiciteit of teratogeniciteit. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling waren niet aangedaan bij ratten.

Preklinische beoordelingen ter ondersteuning van de toediening van hydrochloorthiazide bij de mens omvatten *in vitro* genotoxiciteitstests, reproductietoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren. Er zijn uitvoerige klinische gegevens beschikbaar voor hydrochloorthiazide en deze worden in de relevante rubrieken vermeld.

De bevindingen die in de 2 en 13 weken durende toxiciteitsonderzoeken zijn waargenomen, kwamen overeen met deze die eerder waren waargenomen met monotherapie van aliskiren of hydrochloorthiazide. Er werden geen nieuwe of onverwachte bevindingen waargenomen die relevant zijn voor gebruik bij mensen. Verhoogde cellulaire vacuolenvorming van de zona glomerulosa van de bijnier werd waargenomen tijdens een 13-weken toxiciteitsstudie bij ratten. Deze bevinding werd waargenomen bij dieren die met hydrochloorthiazide werden behandeld, maar niet bij dieren die aliskiren alleen of de drager ervan kregen. Er was geen bewijs dat deze bevinding werd versterkt door de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide omdat dit enkel met een minimale ernst zichtbaar was bij alle dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Lactosemonohydraat
Tarwezetmeel
Povidon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk

Omhulling:

Talk
Hypromellose
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/Alu/PVC-Alu blisterverpakkingen:

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50 of 56 tabletten.

Multiverpakkingen met 90, 98 of 280 tabletten.

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) –Alu blisterverpakkingen:

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 of 98 tabletten.

Enkelstuksverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 56 x 1 tablet.

Multiverpakkingen met 280 tabletten.

Multiverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 98 x 1 tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of doseringen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/041-060

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

23.06.2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (in de vorm van hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen: Elke tablet bevat 50 mg lactosemonohydraat en 49 mg tarwezetmeel.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtgele, biconvexe, ovaalvormige, filmomhulde tablet, bedrukt met 'CVV' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Sprimeo HCT is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren of hydrochloorthiazide alleen.

Sprimeo HCT is geïndiceerd als substitutietherapie bij patiënten die voldoende onder controle zijn gebracht met het gelijktijdig gebruik van aliskiren en hydrochloorthiazide bij hetzelfde dosisniveau als dat van de combinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Sprimeo HCT is één tablet per dag. Sprimeo HCT dient eenmaal per dag te worden ingenomen, met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen met Sprimeo HCT te worden ingenomen.

Het antihypertensieve effect wordt meestal binnen 1 week zichtbaar en het maximale effect wordt doorgaans binnen 4 weken waargenomen.

Dosering bij patiënten die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met monotherapie van aliskiren of hydrochloorthiazide

Een individuele dosistitratie met elk van de twee componenten kan aanbevolen worden alvorens over te schakelen op de vaste combinatie. Indien klinisch geïndiceerd, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie in overweging worden genomen.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren 300 mg of hydrochloorthiazide 25 mg alleen of met Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg of Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Als de bloeddruk na een behandeling van 2-4 weken nog niet onder controle is, kan de dosis getitreerd worden tot maximaal Sprimeo HCT 300 mg/25 mg per dag. De dosering moet per patiënt worden bepaald en aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Dosering als substitutietherapie

Gemakshalve kunnen patiënten die afzonderlijke tabletten van aliskiren en hydrochloorthiazide krijgen, overgeschakeld worden op een Sprimeo HCT-tablet met een vaste combinatie die dezelfde dosis van de componenten bevat.

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is het gebruik van Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met angiotensinereceptorblokkers (ARBs) of angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Gestoorte leverfunctie

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Sprimeo HCT wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1) of voor andere, van sulfonamide afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Anurie.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie en symptomatische hyperurikemie.
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Hartfalen

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association (NYHA) functionele klasse III-IV). Sprimeo HCT dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen omdat de klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beperkt zijn.

Angio-oedeem

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als angio-oedeem optreedt, moet Sprimeo HCT onmiddellijk worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de tekenen en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden genomen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met een natriumdepletie en/of volumedepletie, zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Sprimeo HCT. Sprimeo HCT mag alleen worden gebruikt na correctie van een eventuele vooraf bestaande natrium- en/of volumedepletie.

Verstoorde elektrolytenbalans

De behandeling met Sprimeo HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld ‘salt losing’ nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Sprimeo HCT gestopt worden totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is. Hoewel hypokaliëmie zich tijdens het gebruik van thiazidediuretica kan ontwikkelen, kan een gelijktijdige behandeling met aliskiren de door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico van hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een hoge diurese hebben, bij patiënten met een onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Daarentegen, werden verhoogde kaliumspiegels in het serum waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACEs of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 4.8).

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Sprimeo HCT, moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Er is geen bewijs dat Sprimeo HCT door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een klein chloridetekort dat meestal niet behandeld hoeft te worden.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Thiaziden verminderen de calciumexcretie via de urine en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Sprimeo HCT moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bij schildklierfunctie wordt getest.

Gestoorde nierfunctie en niertransplantatie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Sprimeo HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten inclusief kalium, creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie of anurie (zie rubriek 4.3).

Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (GFR van ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Er is geen ervaring met de toediening van Sprimeo HCT bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan.

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die een verhoogd risico geven op nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACEs of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Tijdens de postmarketing ervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was reversibel na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Gestoorde leverfunctie

Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of een progressieve leveraandoening omdat kleine schommelingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen induceren of bespoedigen. De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Sprimeo HCT bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie. Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is het gebruik van Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Er is geen klinische ervaring met Sprimeo HCT bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Matige P-gp remmers

Het gelijktijdig toedienen van aliskiren 300 mg met ketoconazol 200 mg of verapamil 240 mg resulteerde in een verhoging van respectievelijk 76% of 97% van de aliskiren AUC. Daarom moet men voorzichtig zijn met de toediening van aliskiren met matige P-gp remmers zoals ketoconazol of verapamil (zie rubriek 4.5).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie met voorzichtigheid worden behandeld.

Nierarteriestenose en renovasculaire hypertensie

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Sprimeo HCT bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Metabole en endocriene effecten

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol en triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn. Het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus (zie rubriek 4.3).

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Sprimeo HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie (zie rubriek 4.3). Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur en het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Sprimeo HCT moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Sprimeo HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren of weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Sprimeo HCT worden gestopt.

Zoals met alle antihypertensiva kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

Overgevoelighedsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten, maar deze reacties komen meer voor bij patiënten met een allergie of bronchiaal astma.

Hulpstoffen

Sprimeo HCT bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Sprimeo HCT bevat tarwezetmeel. Het is geschikt voor mensen met coeliakie. Patiënten met een overgevoeligheid voor tarwe (anders dan coeliakie) dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over interacties met Sprimeo HCT

Geneesmiddelen die een invloed hebben op kaliumspiegels in serum: Het kalium-verlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door het kaliumsparende effect van aliskiren. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium kan naar verwachting echter worden versterkt door andere geneesmiddelen die verband houden met een kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuurderivaten). Daarentegen, het gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben: Een regelmatige controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen wanneer Sprimeo HCT wordt toegediend met geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben (bv. digitalisglycosiden, anti-arrhythmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur, en niet-selectieve NSAID's: Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. NSAID's kunnen ook het diuretische en antihypertensieve effect van hydrochloorthiazide verzwakken.

Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kunnen aliskiren en hydrochloorthiazide indien toegediend in combinatie met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijkheid acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van Sprimeo HCT met een NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Andere antihypertensiva: Het antihypertensieve effect van Sprimeo HCT kan versterkt worden bij het gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Aanvullende informatie over interacties van aliskiren

De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Stoffen die in klinisch farmacokinetische onderzoeken met aliskiren zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibraat, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat, digoxine, metformine, amlodipine, atorvastatine, cimetidine en hydrochloorthiazide. Er zijn geen klinisch relevante interacties vastgesteld. Als gevolg hiervan hoeft de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet te worden aangepast.

P-glycoproteïne interacties: MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste efflux systeem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies.

Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) zouden de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasma concentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

Sterke P-gp remmers: Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Matige P-gp remmers: Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) met aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed verdragen te worden in gecontroleerde klinische onderzoeken. Uit preklinische onderzoeken blijkt dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de galexcretie vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

P-gp substraten of zwakke remmers: Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%.

Organisch anion-transporterende polypeptide (OATP)-remmers: Preklinisch onderzoek toont aan dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met pompelmoessap/grapefruitsap).

Pompelmoessap/grapefruitsap: Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastrointestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Sprimeo HCT te worden ingenomen.

Furosemide: Wanneer aliskiren gelijktijdig met furosemide werd toegediend, daalden de AUC en C_{max} van furosemide met respectievelijk 28% en 49%. Het wordt daarom aanbevolen om de effecten te controleren wanneer een behandeling met furosemide wordt ingesteld of aangepast om een mogelijk gebruik van een te kleine hoeveelheid te vermijden tijdens klinische situaties van volumeoverbelasting.

Warfarine: De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Interacties met voedsel: Bij maaltijden met een hoog vetgehalte is aangetoond dat ze de opname van aliskiren aanzienlijk verminderen.

Aanvullende informatie over interacties van hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie vertonen met thiazidediuretica:

Lithium: de renale klaring van lithium wordt door thiaziden verminderd en daarom kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn bij gebruik van hydrochloorthiazide. De gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen. Als deze combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt aanbevolen de lithiumpiegel in serum tijdens gelijktijdig gebruik zorgvuldig te controleren.

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken: Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiarritmica en enkele antipsychotica.

Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden: Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline): Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

Digoxine of andere digitalisglycosiden: Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerkingen die digitalisgeïnduceerde hartritme stoornissen bevorderen.

Vitamine D en calciumzouten: Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica): Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn (zie rubriek 4.4). Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op melkzuuracidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide: Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht: Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden: De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica kunnen verminderen.

Amantadine: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.

Ionenwisselaarharsen: De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou mogelijk de kans op interactie echter kunnen verkleinen.

Cytotoxica: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia: Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

Alcohol, barbituraten of narcotica: Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.

Methylropa: Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methylropa.

Contrastmiddelen op basis van jodium: In geval van dehydratie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodiumbevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden wanneer ze tijdens het tweede en derde trimester werden gebruikt. De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan..

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op vermindering van het plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een voordelig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen met uitzondering van zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kon worden toegepast.

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken met deze combinatie uitgevoerd en daarom dient Sprimeo HCT niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte alternatieve behandeling overgeschakeld te worden. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet de behandeling met Sprimeo HCT zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk terechtkomt. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van Sprimeo HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Sprimeo HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het is onwaarschijnlijk dat Sprimeo HCT invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of sluijterheid af en toe kan optreden wanneer men met een antihypertensivum wordt behandeld.

4.8 Bijwerkingen

Combinatie aliskiren/hydrochloorthiazide

De veiligheid van Sprimeo HCT is onderzocht in 9 klinische onderzoeken met meer dan 3.900 patiënten, waarvan er meer dan 700 langer dan 6 maanden en 190 langer dan 1 jaar zijn behandeld. De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met geslacht, leeftijd, BMI ('body mass index'), ras of etnische afkomst. De behandeling met Sprimeo HCT gaf bij doses tot 300 mg/25 mg een totale incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar is met die van placebo. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en van voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De vaakst voorkomende bijwerking waargenomen met Sprimeo HCT is diarree. De bijwerkingen die voordien werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Sprimeo HCT (aliskiren en hydrochloorthiazide) en die worden vermeld in de respectievelijke paragrafen over de individuele componenten, kunnen optreden met Sprimeo HCT.

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree

Diarree: Diarree is een dosisgebonden bijwerking van aliskiren. In gecontroleerde klinische onderzoeken was de incidentie van diarree bij patiënten die met Sprimeo HCT behandeld werden 1,3% vergeleken met 1,4% bij patiënten die met aliskiren of 1,9% bij patiënten die met hydrochloorthiazide werden behandeld.

Serumkalium: In een groot placebogecontroleerd klinisch onderzoek wogen bij vele patiënten de tegengestelde effecten van aliskiren (150 mg of 300 mg) en hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) op de kaliumspiegel in serum ongeveer tegen elkaar op. Bij andere patiënten kan een van de twee effecten overwegen. Bij patiënten die een risico lopen moet de kaliumspiegel in serum regelmatig op de aangewezen tijdstippen worden gecontroleerd om een mogelijke verstoorde elektrolytenbalans te kunnen detecteren (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Sprimeo HCT kunnen andere bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet in klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

De behandeling met aliskiren tot 300 mg gaf een algemene incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met die van placebo. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

De bekende bijwerkingen van aliskiren worden beschreven in de tabel hieronder gebruik makend van dezelfde conventie als eerder beschreven voor de vaste combinatie.

Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	
Soms:	Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties
Huid-en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Huiduitslag, “severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties
Zelden:	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	Artralgie
Nier-en urinewegaandoeningen	
Soms:	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak:	Hyperkaliëmie
Zelden:	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet
Zelden:	Verhoogd creatininegehalte in het bloed

Tijdens de behandeling met aliskiren traden angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties op. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en kwam het met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevalen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Overgevoeligheidsreacties zijn ook gemeld tijdens post-marketing ervaring.

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere middelen die een werking hebben op het renine-angiotensinesysteem, zoals ACE-remmers en ARBs.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

In postmarketing ervaring werden renale dysfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die risico liepen (zie rubriek 4.4). Er zijn ook meldingen van perifeer oedeem, stijging van het creatininegehalte in het bloed en “severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is gedurende vele jaren veelvuldig voorgeschreven, vaker in hogere dosis dan die in Sprimeo HCT. De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met enkel thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Trombocytopenie, soms met purpura
Zeer zelden:	Agranulocytose, beenmergdepressie, hemolytische anemie, leukopenie
Niet bekend:	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden:	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Hypokaliëmie
Vaak:	Hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie
Zelden:	Hypercalciëmie, hyperglykemie, verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
Zeer zelden:	Hypochloremische alkalose
Psychische stoornissen	
Zelden:	Depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden:	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden:	Visusstoornis
Niet bekend:	Acuut geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	
Zelden:	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden:	Ademnood (inclusief pneumonitis en longoedeem)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Verminderde eetlust, matige misselijkheid en braken
Zelden:	Abdominaal ongemak, constipatie, diarree
Zeer zelden:	Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Intrahepatische cholestase, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria en andere vormen van huiduitslag

Zelden: Fotosensitiviteitsreacties

Zeer zelden: Cutane lupus erythematosusachtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus, necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse

Niet bekend: Erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: Spierspasmus

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Nierfunctiestoornis, acuut nierfalen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Asthenie, koorts

Onderzoeken

Zeer vaak: Verhoogde cholesterol- en triglyceridenwaarden

Zelden: Glycosurie

4.9 Overdosering

Er is geen informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Primeo HCT. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritme stoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren. Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (< 2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinaties van renineremmer (aliskiren) en diuretica (hydrochloorthiazide), ATC-code: C09XA52

Primeo HCT combineert twee antihypertensiva om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren behoort tot de klasse van directe renineremmers en hydrochloorthiazide tot de klasse van thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen met complementaire werkingsmechanismen geeft een additief antihypertensief effect waardoor de bloeddruk sterker daalt dan bij het gebruik van de afzonderlijke componenten.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAAS (angiotensin-converting-enzyme-remmers (ACE-remmers) en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van de effecten op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling (12 maanden) en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine en de bètablokker atenolol. Deze combinaties waren werkzaam en werden goed verdragen.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er is geen bewijs gevonden met betrekking tot hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel dysfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodelering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie, en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR < 60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Vroegtijdige studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,09 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,97, 1,22, tweezijdig p=0,17). Daarboven werd een verhoogd aantal ernstige nevenwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo voor renale complicaties (4,7% versus 3,3%), hyperkaliëmie (36,9% versus 27,1%), hypotensie (18,4% versus 14,6%) en beroerte (2,7% versus 2,0%). Er was een verhoogde incidentie van niet-fatale beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Hydrochloorthiazide

De plaats waar thiazidediuretica werken is hoofdzakelijk in de distale niertubulus. Het is aangetoond dat er in de bijnierschors een receptor met hoge affiniteit aanwezig is als belangrijkste bindingsplaats voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in de distale niertubulus. Het werkingsmechanisme van thiaziden gebeurt door remming van de Na⁺Cl⁻-symporter door te concurreren voor de Cl⁻-plaats, waardoor de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden: rechtstreeks de uitscheiding van natrium en chloride verhogen tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met een daaruit volgende verhoging van de plasmarenineactiviteit, aldosteronsecretie en kaliumverlies via de urine, en een verlaging van de kaliumspiegel in serum.

Aliskiren/hydrochloorthiazide

In klinische onderzoeken kregen meer dan 3.900 hypertensieve patiënten Sprimeo HCT eenmaal daags.

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van Sprimeo HCT tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval. Het antihypertensieve effect wordt voornamelijk binnen 1 week zichtbaar en het maximale effect wordt doorgaans binnen 4 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Het antihypertensieve effect van een enkele dosis van de combinatie hield 24 uur aan. Na stopzetting van de behandeling met aliskiren (aliskiren met of zonder toevoeging van hydrochloorthiazide) keerde de bloeddruk geleidelijk (3-4 weken) terug naar de uitgangswaarden; er was geen bewijs voor een reboundeffect.

In een placebogecontroleerd onderzoek met 2.762 hypertensieve patiënten met een diastolische bloeddruk van ≥ 95 mmHg en < 110 mmHg (gemiddelde bloeddruk bij aanvang 153,6/99,2 mmHg) werd Sprimeo HCT bestudeerd. Bij dit onderzoek leidde Sprimeo HCT bij doses van 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg tot dosisafhankelijke bloeddrukdalingen (systolisch/diastolisch) van respectievelijk 17,6/11,9 mmHg tot 21,2/14,3 mmHg ten opzichte van 7,5/6,9 mmHg met placebo. De grotere bloeddrukdalingen met deze combinatiedoses waren ook significant groter dan de respectieve doses van aliskiren en hydrochloorthiazide wanneer deze alleen werden gebruikt. De combinatie van aliskiren en hydrochloorthiazide neutraliseerde de reactieve stijging van PRA als gevolg van hydrochloorthiazide.

Wanneer Sprimeo HCT werd toegediend bij hypertensieve patiënten met een uitgesproken verhoogde bloeddruk (systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg) vertoonde Sprimeo HCT bij doses van 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg toegediend zonder optitratie van de monotherapie significant grotere percentages voor het onder controle brengen van de systolische/diastolische bloeddruk ($< 140/90$ mmHg) ten opzichte van de respectieve monotherapieën. Bij deze populatie leidde Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg tot 300 mg/25 mg tot een dosisafhankelijke daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 20,6/12,4 mmHg tot 24,8/14,5 mmHg die significant waren ten opzichte van de respectieve monotherapieën. De veiligheid van de combinatietherapie was vergelijkbaar met die van de respectieve monotherapieën, ongeacht de ernst van de hypertensie of de aan- of afwezigheid van een bijkomend cardiovasculair risico. Bij de combinatietherapie traden hypotensie en aanverwante bijwerkingen soms op, zonder verhoogde incidentie bij oudere patiënten.

Bij een onderzoek met 880 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op een behandeling met aliskiren 300 mg leidde de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 15,8/11,0 mmHg, een daling die significant was ten opzichte van de monotherapie met aliskiren 300 mg. Bij een onderzoek met 722 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op een behandeling met hydrochloorthiazide 25 mg leidde de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 16,78/10,7 mmHg, een daling die significant was ten opzichte van de monotherapie met hydrochloorthiazide 25 mg.

Bij een ander klinisch onderzoek werden ook de werkzaamheid en veiligheid van Sprimeo HCT beoordeeld bij 489 obese hypertensieve patiënten die niet reageerden op hydrochloorthiazide 25 mg (aanvangswaarde voor systolische/diastolische bloeddruk 149,4/96,8 mmHg). Bij deze moeilijk te behandelen populatie leidde Sprimeo HCT tot een bloeddrukdaling (systolische/diastolische) van 15,8/11,9 mmHg ten opzichte van 15,4/11,3 mmHg voor irbesartan/hydrochloorthiazide, 13,6/10,3 mmHg voor amlodipine/hydrochloorthiazide en 8,6/7,9 mmHg voor een monotherapie met hydrochloorthiazide, waarbij de veiligheid vergelijkbaar was met die van de monotherapie met hydrochloorthiazide.

Bij een onderzoek met 183 gerandomiseerde patiënten met ernstige hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 105 en < 120 mmHg) bleek een behandelingsschema met aliskiren en een eventuele toevoeging van hydrochloorthiazide 25 mg veilig en werkzaam te zijn bij het verlagen van de bloeddruk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de $C_{\max}$ met 85% en AUC met 70%. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Metabolisme en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (terugwinning van orale radioactieve dosis = 91%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding enigszins meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van dosisproportionaliteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis is de absorptie van hydrochloorthiazide snel (T_{max} ongeveer 2 u). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosisproportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide in erythrocyten, waarbij het niveau ongeveer 3 maal hoger ligt dan in plasma.

Metabolisme en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt vooral in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Aliskiren/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Sprimeo HCT-tabletten wordt de mediane piekplasmaconcentratie binnen 1 uur bereikt voor aliskiren en na 2,5 uur voor hydrochloorthiazide.

De snelheid en mate van absorptie van Sprimeo HCT stemmen overeen met de biologische beschikbaarheid van aliskiren en hydrochloorthiazide wanneer ze als afzonderlijke monotherapieën worden gegeven. Voor Sprimeo HCT is een vergelijkbaar voedsel-effect waargenomen als voor de afzonderlijke monotherapieën.

Karakteristieken bij patiënten

Sprimeo HCT bleek effectief te zijn als antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De farmacokinetiek van aliskiren wordt niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot matige leveraandoening. Dientengevolge hoeft de aanvangsdosis van Sprimeo HCT niet te worden aangepast bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie die met Sprimeo HCT worden behandeld. Het gebruik van Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingsnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen. Sprimeo HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie of een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) en het gelijktijdig gebruik van Sprimeo HCT met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Een aanpassing van de aanvangsdosis van Sprimeo HCT is niet vereist voor oudere patiënten. Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor de pediatrische populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische veiligheidsonderzoeken met aliskiren toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren. In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecumadenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Aliskiren had geen mutageen vermogen, embryofetale toxiciteit of teratogeniciteit. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling waren niet aangedaan bij ratten.

Preklinische beoordelingen ter ondersteuning van de toediening van hydrochloorthiazide bij de mens omvatten *in vitro* genotoxiciteitstests, reproductietoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren. Er zijn uitvoerige klinische gegevens beschikbaar voor hydrochloorthiazide en deze worden in de relevante rubrieken vermeld.

De bevindingen die in de 2 en 13 weken durende toxiciteitsonderzoeken zijn waargenomen, kwamen overeen met deze die eerder waren waargenomen met monotherapie van aliskiren of hydrochloorthiazide. Er werden geen nieuwe of onverwachte bevindingen waargenomen die relevant zijn voor gebruik bij mensen. Verhoogde cellulaire vacuolenvorming van de zona glomerulosa van de bijnier werd waargenomen tijdens een 13-weken toxiciteitsstudie bij ratten. Deze bevinding werd waargenomen bij dieren die met hydrochloorthiazide werden behandeld, maar niet bij dieren die aliskiren alleen of de drager ervan kregen. Er was geen bewijs dat deze bevinding werd versterkt door de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide omdat dit enkel met een minimale ernst zichtbaar was bij alle dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Lactosemonohydraat
Tarwezetmeel
Povidon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk

Omhuiling:

Talk
Hypromellose
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/Alu/PVC-Alu blisterverpakkingen:

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50 of 56 tabletten.

Multiverpakkingen met 90, 98 of 280 tabletten.

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) –Alu blisterverpakkingen:

Enkelstuksverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 of 98 tabletten.

Enkelstuksverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 56 x 1 tablet.

Multiverpakkingen met 280 tabletten.

Multiverpakkingen (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis) met 98 x 1 tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of doseringen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/061-080

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

23.06.2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om het geneesmiddelenbewakingssysteem uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2. van de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelen Bureau.
- **VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **VERPLICHTING VOOR DE UITVOERING VAN VOORWAARDEN NA TOEKENNING VAN DE VERGUNNING**

De vergunninghouder zal aan de volgende voorwaarden moeten voldoen binnen de vastgestelde periode:

Omschrijving	Vervaldatum/ deadline
De vergunninghouder moet de finale resultaten en het studierapport voor de actieve behandelingsfase van de ALTITUDE studie indienen wanneer deze beschikbaar zijn.	31 juli 2012
De vergunninghouder moet een aangepast risk management plan (RMP) indienen dat nauwkeurig alle veiligheidsproblemen, de geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en de interventies beschrijft, ontwikkeld om de risico's te identificeren, te beschrijven, te voorkomen of te minimaliseren.	Binnen een maand na de beslissing van de commissie

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/ hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENGINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/010	7 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/011	14 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/012	28 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/013	30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/014	50 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/015	56 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/016	56 filmomhulde tabletten (56x1; geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)
EU/1/11/683/017	90 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/018	98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENGINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

BLISTERVERPAKKING (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/020	280 filmomhulde tabletten (20x14)
EU/1/11/683/019	98 filmomhulde tabletten (2x49; geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
30 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/019	98 filmomhulde tabletten (2x49; geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)
EU/1/11/683/020	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
90 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/ hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENGINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/030	7 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/031	14 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/032	28 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/033	30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/034	50 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/035	56 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/036	56 filmomhulde tabletten (56x1; geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)
EU/1/11/683/037	90 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/038	98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENGINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

BLISTERVERPAKKING (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spriemo HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/040	280 filmomhulde tabletten (20x14)
EU/1/11/683/039	98 filmomhulde tabletten (2x49; geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
30 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/039	98 filmomhulde tabletten (2x49; geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)
EU/1/11/683/040	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
90 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/ hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENGINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/050	7 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/051	14 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/052	28 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/053	30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/054	50 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/055	56 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/056	56 filmomhulde tabletten (56x1; geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)
EU/1/11/683/057	90 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/058	98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENGINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

BLISTERVERPAKKING (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiters voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/060	280 filmomhulde tabletten (20x14)
EU/1/11/683/059	98 filmomhulde tabletten (2x49; geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
30 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/059	98 filmomhulde tabletten (2x49: geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)
EU/1/11/683/060	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
90 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/ hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENGINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/070	7 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/071	14 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/072	28 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/073	30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/074	50 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/075	56 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/076	56 filmomhulde tabletten (56x1; geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)
EU/1/11/683/077	90 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/078	98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENGINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/061	7 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/062	14 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/063	28 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/064	30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/065	50 filmomhulde tabletten
EU/1/11/683/066	56 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

BLISTERVERPAKKING (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/ALU/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spriemo HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PVC/PCTFE BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/080	280 filmomhulde tabletten (20x14)
EU/1/11/683/079	98 filmomhulde tabletten (2x49; geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
30 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/069	280 filmomhulde tabletten (20x14)
EU/1/11/683/067	90 filmomhulde tabletten (3x30)
EU/1/11/683/068	98 filmomhulde tabletten (2x49)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PVC/PCTFE
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/079	98 filmomhulde tabletten (2x49: geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)
EU/1/11/683/080	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en tarwezetmeel.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
90 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/683/068	98 filmomhulde tabletten (2x49)
EU/1/11/683/069	280 filmomhulde tabletten (20x14)
EU/1/11/683/067	90 filmomhulde tabletten (3x30)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Aliskiren/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u extra voorzichtig zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Primeo HCT tabletten bevatten twee actieve bestanddelen, genaamd aliskiren en hydrochloorthiazide. Beide bestanddelen helpen om een hoge bloeddruk (hypertensie) te reguleren.

Aliskiren is een bestanddeel dat behoort tot een nieuwe geneesmiddelenklasse die renineremmers wordt genoemd. Deze verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen, waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten verwijden waardoor de bloeddruk daalt.

Hydrochloorthiazide behoort tot een geneesmiddelenklasse die thiazidediuretica wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

Primeo HCT wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor aliskiren of hydrochloorthiazide, van sulfonamiden afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen die worden gebruikt om borst of urineweginfecties te behandelen) of voor een van de andere stoffen van Primeo HCT. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Als u denkt dat u allergisch zou kunnen zijn, neem dan geen Primeo HCT in en vraag uw arts om advies;
- als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, de handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt;
 - erfelijk angio-oedeem;
 - angio-oedeem zonder enige bekende oorzaak;
- u bent meer dan 3 maanden zwanger (Primeo HCT wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie rubriek “Zwangerschap”);
- als u tussen de drie en negen maanden zwanger bent;
- u heeft ernstige lever- of nierproblemen;
- u kunt niet plassen (anurie);
- het kalium- of natriumgehalte in uw bloed is te laag ondanks behandeling;
- het calciumgehalte in uw bloed is te hoog ondanks behandeling;
- u heeft jicht (urinezuurkristallen in de gewrichten);
- als u ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bijv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis), itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen), of kinidine (een geneesmiddel om het hartritme te verbeteren) gebruikt;
- als u diabetes mellitus heeft of een gestoorde nierfunctie en u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine 2 receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

Als een van bovenstaande op u van toepassing is, neem dan geen Primeo HCT in en raadpleeg uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of Sprimeo HCT geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren;
- als u een niertransplantaat heeft gehad;
- als u leverproblemen heeft;
- als u hartproblemen heeft;
- als u angio-oedeem heeft (moeilijkheden om te ademen of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit gebeurt, stop dan de inname van Sprimeo HCT en neem contact op met uw arts;
- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft;
- als u hoge waarden van cholesterol of vetten in uw bloed heeft;
- als u lijdt aan een ziekte die lupus erythematoses wordt genoemd (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd);
- als u lijdt aan allergie of astma;
- als u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine 2 receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u op een zoutarm dieet staat;
- als u tekenen en symptomen zoals abnormale dorst, droge mond, algehele zwakte, slaperigheid, spierpijn of krampen, misselijkheid, overgeven of een uitzonderlijk snelle hartslag heeft die kunnen duiden op een overmatig effect van hydrochloorthiazide (zit in Sprimeo HCT);
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest;
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren of weken na inname van Sprimeo HCT. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.

Raadpleeg uw arts als één van bovenstaande op u van toepassing is.

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Sprimeo HCT wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap”).

Het gebruik van Sprimeo HCT bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sprimeo HCT nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Het is met name belangrijk om uw arts in te lichten als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt sommige types depressie te behandelen);
- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine;
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxeermiddelen, carbenoxolon, amfotericine of penicilline G;
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken, zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica;
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica (carbamazepine);
- pijnstillers, zoals niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAIDs), inclusief selectieve cyclooxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers);
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen, inclusief methyldopa;
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals noradrenaline of adrenaline;
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen);
- vitamine D en calciumzouten;
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines);
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen, zoals bètablokkers en diazoxide;
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol;
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse aandoeningen zoals maag-darmkrampen, blaasspasmen, astma, reisziekte, spierspasmen, de ziekte van Parkinson en als aanvulling op anesthesie);
- amantadine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om Parkinson te behandelen, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen);
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed);
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide;
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen);
- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan);
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming);
- geneesmiddelen tegen artritis.

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet wijzigen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- furosemide, een geneesmiddel dat behoort tot de klasse van diuretica, of plaspillen, die gebruikt worden om de hoeveelheid urine die u produceert te verhogen;
- sommige geneesmiddelen die gebruikt worden om infecties te behandelen, zoals ketoconazol;
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren, of om angina pectoris te behandelen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet Sprimeo HCT eenmaal per dag innemen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet Sprimeo HCT niet samen met pompelmoessap/grapefruitsap innemen.

Zwangerschap

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Uw arts zal u normaal gesproken adviseren te stoppen met het gebruik van Sprimeo HCT voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Sprimeo HCT. Het gebruik van Sprimeo HCT wordt tijdens de zwangerschap afgeraden, en het mag niet worden gebruikt wanneer u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Sprimeo HCT wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zoals met veel andere geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen, kan dit geneesmiddel u duizelig maken. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Sprimeo HCT bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Sprimeo HCT bevat tarwezetmeel en is geschikt voor mensen met coeliakie. Patiënten met een overgevoeligheid voor tarwe (anders dan coeliakie) dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering van Sprimeo HCT is één tablet per dag. Slik de tablet in zijn geheel met wat water in. U moet Sprimeo HCT eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U dient Sprimeo HCT niet samen met pompelmoessap/grapefruitsap in te nemen. Tijdens de behandeling kan uw arts uw dosering afhankelijk van uw bloeddruk aanpassen.

Sprimeo HCT kan aan u voorgeschreven zijn omdat uw vorige behandeling uw bloeddruk niet genoeg verlaagde. Als dit het geval is, zal uw arts u vertellen hoe over te gaan van die behandeling naar Sprimeo HCT.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk teveel Sprimeo HCT tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis van dit geneesmiddel vergeet in te nemen, neem het dan in zodra u het zich herinnert en neem vervolgens de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u gewoonweg de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. **Neem geen** dubbele dosis (twee tabletten in één keer) om een vergeten dosis in te halen.

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, ook als u zich goed voelt (tenzij uw arts u zegt dit te doen).

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de symptomen van de aandoening op. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Sprimeo HCT bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Sprimeo HCT.

Bijwerkingen die in klinische studies met patiënten behandeld met Sprimeo HCT gemeld zijn, waren Vaak (komt voor bij minder dan 1 op 10 patiënten):

- Diarree

Zoals bij elke combinatie van twee actieve bestanddelen kunnen bijwerkingen die verband houden met elk individueel bestanddeel niet uitgesloten worden.

Alskiren:

Vaak (treft minder dan 1 op 10 patiënten):

- Diarree
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Hoge kaliumspiegel in het bloed
- Duizeligheid

Soms (treft minder dan 1 op 100 patiënten):

- Huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder)
- Nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie)
- Gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- Ernstige huidreacties (toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts)
- Lage bloeddruk

Zelden (treft minder dan 1 op 1.000 patiënten):

- Allergische reacties (overgevoeligheid) en angio-oedeem (met klachten zoals problemen om te ademen, te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid)
- Stijging van het creatininegehalte in het bloed

Hydrochloorthiazide:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 patiënten):

- Laag kaliumgehalte in het bloed
- Verhoogd vetgehalte in het bloed

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op 10 patiënten):

- Hoog urinezuurgehalte in het bloed
- Laag magnesiumgehalte in het bloed
- Laag natriumgehalte in het bloed
- Duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- Verminderde eetlust
- Misselijkheid en braken
- Jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- Onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 patiënten):

- Laag aantal bloedplaatjes (soms met bleeding of blauwe plekken onder de huid)
- Hoog calciumgehalte in het bloed
- Hoog suikergehalte in het bloed
- Verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- Sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- Slaapstoornissen
- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Tinteling of gevoelloosheid
- Gezichtsstoornis
- Onregelmatige hartslag
- Buikklachten
- Verstopping
- Diarree
- Leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen
- Verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- Suiker in de urine

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op 10.000 patiënten):

- Koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- Bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- Huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- Verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- Ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, inclusief pneumonitis en longoedeem)
- Ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- Huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- Bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- Ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Zwakte
- Blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- Vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van acuut geslotenhoekglaucoom)
- Ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- Spierspasmen
- Ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen), zwakte (asthenie)
- Koorts

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel,

- Elke Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, crospovidon, lactosemonohydraat, tarwezetmeel, povidon, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumdioxide, talk, hypromellose, macrogol, titaandioxide (E171).
- Elke Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochlorothiazide. De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, crospovidon, lactosemonohydraat, tarwezetmeel, povidon, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumdioxide, talk, hypromellose, macrogol, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172).
- Elke Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 12,5 mg hydrochlorothiazide. De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, crospovidon, lactosemonohydraat, tarwezetmeel, povidon, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumdioxide, talk, hypromellose, macrogol, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).
- Elke Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 25 mg hydrochlorothiazide. De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, crospovidon, lactosemonohydraat, tarwezetmeel, povidon, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumdioxide, talk, hypromellose, macrogol, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Sprimeo HCT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ovale filmomhulde tabletten met de opdruk 'LCI' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ovale filmomhulde tabletten met de opdruk 'CLL' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn paarswitte, ovale filmomhulde tabletten met de opdruk 'CVI' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ovale filmomhulde tabletten met de opdruk 'CVV' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

Sprimeo HCT is verkrijgbaar in verpakkingen met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 of 98 tabletten.

Verpakkingen met 90 (3x30), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten of sterktes in de handel worden gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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
Тел.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>