

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Segédanyagok: 25 mg laktóz-monohidrát és 24,5 mg búzakeményítő filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Fehér, biconvex, ovális filmtabletta, az egyik oldalon „LCT”, a másikon „NVR” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése felnőtteknél.

A Sprimeo HCT olyan betegeknél javallt, akiknek a vérnyomása aliszkiren vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem állítható be megfelelően.

A Sprimeo HCT helyettesítő kezelésként javallt olyan betegeknél, akik a kombinációban lévő dózissal azonos dózisban egyidejűleg adott aliszkirennel és hidroklorotiaziddal megfelelően vannak beállítva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Sprimeo HCT ajánlott adagja napi egy tablettát. A Sprimeo HCT-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani a Sprimeo HCT bevitelével egyidőben.

A vérnyomáscsökkentő hatás túlnyomóan 1 héten belül manifesztálódik, és a maximális hatás általában 4 héten belül észlelhető.

Adagolás az aliszkiren vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem megfelelően beállított betegeknél

A fix kombinációra történő csere előtt ajánlott lehet a mindkét összetevővel elvégzett, egyénre szabott dózisztitrálás. A klinikailag arra alkalmas esetben a monoterápiáról fix kombinációra történő közvetlen átváltás mérlegelhető.

A Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg olyan betegeknél adható, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 150 mg aliszkirennel vagy 12,5 mg hidroklorotiaziddal nincs megfelelően beállítva.

Ha a vérnyomást 2-4 hetes kezelés után sem sikerül beállítani, akkor a Sprimeo HCT adagja legfeljebb napi 300 mg/25 mg-ig emelhető. Az adagot egyénre szabottan kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

Adagolás helyettesítő kezelés esetén

Az aliszkirent és hidroklorotiazidot külön tablettákban kapó beteg kényelme érdekében váltani lehet az összetevőket ugyanabban az adagban tartalmazó fix kombinációjú Sprimeo HCT-re.

Beszűkült vesefunkció

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében – legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű –, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT alkalmazása az anuriás betegeknél és a súlyos vesekárosodásban (glomerulus filtrációs ráta [GFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Sprimeo HCT angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) vagy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Beszűkült májfunkció

Az enyhe-, közepesen súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú betegek esetében nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 5.2 pont). A Sprimeo HCT alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Idős betegek (65 év felett)

Idős betegek esetében az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

Gyermekgyógyászati betegek

A Sprimeo HCT nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával (lásd 6.1 pont) vagy egyéb szulfonamid-származékú hatóanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Anuria.
- Súlyos vesekárosodás (GFR < 30 ml/perc/1,73 m²).
- Refrakter hypokalaemia, hyponatraemia, hypercalcaemia és tüneteket okozó hyperuricaemia.
- Súlyos májkárosodás.
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporin-al és itraconazollal, valamint egyéb erős P-glikoprotein inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádja

Az arra érzékeny egyéneknél hipotóniáról, ájulásról, stroke-ról, hiperkalémiáról, valamint a vesefunkcióban bekövetkező változásokról (az akut veseelégtelenséget is beleértve) számoltak be, különösen az erre a rendszerre ható gyógyszerek kombinálásakor (lásd 5.1 pont). Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek az aliszkiren és egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy egy angiotenzin II-receptor blokkoló (ARB) kombinációjával történő kettős blokádja nem javasolt.

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szívelégtelenség

Az aliszkirent óvatosan kell alkalmazni súlyos pangásos szívelégtelenségben (NYHA III-IV. funkcionális stádium) szenvedő betegek esetében. A korlátozott klinikai hatásossági és biztonságossági adatok miatt a Sprimeo HCT-t a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Angioödéma

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb szerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha angioödéma alakul ki, akkor a Sprimeo HCT szedését azonnal abba kell hagyni, és a panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig megfelelő kezeléssel és ellenőrzéssel kell gondoskodni. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

Nátrium- és/vagy volumenhiányos betegek

A nátrium- és/vagy volumenhiányos betegeknél, például olyanoknál, akik nagy dózisú diuretikumokat kapnak, a Sprimeo HCT-kezelés elkezdése után tünetekkel járó hypotonia léphet fel. A Sprimeo HCT-t minden, már fennálló nátrium- és/vagy volumenhiány korrigálása után szabad csak alkalmazni.

Az elektrolit-egyensúly felborulása

A Sprimeo HCT-kezelést csak a hypokalaemia és minden, egyidejűleg fennálló hypomagnesaemia korrekciója után szabad elkezdni. A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hypokalaemiát válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hypokalaemiát. A tiazid diuretikumokat óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek fokozott káliumvesztéssel járó betegségük van, mint amilyen a sóvesztő nephropathia vagy a prerenális (kardiogén eredetű) vesefunkció-károsodás. Ha a hidroklorotiazid-kezelés alatt hypokalaemia alakul ki, akkor a Sprimeo HCT adását a kálium egyensúly stabil helyreállításáig abba kell hagyni. Bár a tiazid-diuretikumok alkalmazása mellett hypokalaemia alakulhat ki, az egyidejű aliszkiren-kezelés csökkentheti a diuretikum-indukálta hypokalaemiát. A hypokalaemia kockázata nagyobb a májcirrózisos betegeknél, a heves diurézist tapasztaló betegeknél, azoknál a betegeknél, akiknél a per os elektrolit-bevitel nem megfelelő és azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg kortikoszteroid- vagy adrenokortikotrop-hormon (ACTH) -kezelést kapnak (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Ezzel szemben a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ACE-gátlókkal vagy ARB-vel történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pont).

A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hyponatraemiát és hypochloraemiás alkalosist válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hyponatraemiát. Neurológiai tünetekkel (hányinger, progresszív dezorientáció, apathia) járó hyponatraemiát észlelték. A hidroklorotiazid-kezelést csak a már meglévő hyponatraemia korrekciója után szabad elkezdni. A Sprimeo HCT-kezelés alatt súlyos vagy gyorsan kialakuló hyponatraemia esetén a kezelést a nátriumszint rendeződéséig abba kell hagyni.

Nincs arra bizonyíték, hogy a Sprimeo HCT csökkentené vagy megelőzné a diuretikum-indukálta hyponatraemiát. A klorid-hiány rendszerint enyhe, és általában nem igényel kezelést.

Minden, tiazid diuretikumot kapó betegnél rendszeres időközönként ellenőrizni kell az elektrolitok, különösen a kálium, nátrium és magnézium egyensúlyzavarát.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszere zavart okozhat a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Sprimeo HCT ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Sprimeo HCT adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Beszűkült vesefunkció és vesetranszplantáció

A tiazid diuretikumok a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél azotaemiát válthatnak ki. Ha a Sprimeo HCT-t beszűkült veseműködésű betegeknél alkalmazzák, akkor a szérumban az elektrolitok, köztük a kálium-, valamint a kreatinin- és húgysav szérumszintjének rendszeres időközönkénti ellenőrzése javasolt. A Sprimeo HCT a súlyosan beszűkült veseműködésű vagy az anuriás betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Enyhe-, közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegeknél ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) nincs szükség az adag módosítására.

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegek esetén nincs a Sprimeo HCT alkalmazásával összefüggő tapasztalat.

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkiren alkalmazásakor is óvatosságra van szükség olyan betegek kezelésekor, akik veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségben, például hipovolémiában (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb. miatt), szívbetegségben, májbetegségben, diabetes mellitusban vagy vesebetegségben szenvednek. Az aliszkiren és az ACE-gátlók vagy ARB-k egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegek esetében beszámoltak akut veseelégtelenségről, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen jele fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

Beszűkült májfunkció

A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni a károsodott májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolit-egyensúly minor eltérései májkómát válthatnak ki. Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél nincs szükség a kezdő adag módosítására. Nem áll rendelkezésre adat a Sprimeo HCT alkalmazásáról súlyosan beszűkült májfunkciójú betegeknél. A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT alkalmazása a súlyosan beszűkült májfunkciójú betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegeknél nincs klinikai tapasztalat a Sprimeo HCT-vel.

Közepes erősségű P-gp inhibitorok

300 mg aliszkiren és 200 mg ketokonazol vagy 240 mg verapamil egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent közepes erősségű P-gp inhibitorokkal, pl. ketokonazzal vagy verapamillal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél.

A veseartéria szűkülete és renovascularis hypertonia

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok a Sprimeo HCT alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás (beleértve az akut veseelégtelenséget) kockázata, ha a veseartéria szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért óvatosság szükséges ezen betegek esetében. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

Systemás lupus erythematosus

Beszámoltak arról, hogy a többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is súlyosbíthatja vagy aktiválhatja a systemás lupus erythematosust.

Metabolikus és endokrin hatások

A többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is megváltoztathatja a glükóz toleranciát és növelheti a szérumban a koleszterin-, triglicerid- és húgysavszintjét. Diabetese betegeknek szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikum adagjának módosítására. A Sprimeo HCT ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT tünetekkel járó hyperuricaemiában ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A hidroklorotiazid a csökkent húgysav-clearance miatt emelheti a szérumban a húgysavszintet, és hyperuricaemiát okozhat vagy súlyosbíthatja azt, valamint az arra fogékony betegeknek köszvényt válthat ki.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszerezavar nélkül is a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Sprimeo HCT ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknek és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Sprimeo HCT adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Fényérzékenység

A tiazid diuretikumok adása mellett fényérzékenységi reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha a Sprimeo HCT-kezelés alatt fényérzékenységi reakció alakul ki, akkor a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum adása ismét szükségesnek tűnik, akkor a napnak vagy a mesterséges UV-A sugaraknak kitett területek védelme javasolt.

Akut zárt zugú glaucoma

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami akut átmeneti myopiát és zárt zugú glaucomát okozó idioszinkráziás reakcióval hoztak összefüggésbe. A tünetek közé tartozik a látásélesség csökkenése vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a lehető leggyorsabban történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhat az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

Általános információk

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Sprimeo HCT-kezelést meg kell szakítani.

Mint minden vérnyomáscsökkentő szer esetén, az ischaemiás cardiopathiás vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknek a vérnyomás túlzott csökkenése myocardialis infarktust vagy stroke-ot okozhat.

Hidroklorotiazidra adott túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, bár nagyobb a valószínűsége az allergiás és az asztmás betegeknek.

Segédanyagok

A Sprimeo HCT laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Sprimeo HCT búzakeményítőt tartalmaz. Cöliákia (lisztérzékenység) esetén szedhető, de búza-allergiában (nem azonos a cöliákiával) szenvedő beteg esetében nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Sprimeo HCT gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozó információk

A szérumb káliumszintre ható gyógyszerek: A hidroklorotiazid káliumszint-csökkentő hatását az aliszkiren kálium-megtakarító hatása csökkenti. Azonban a hidroklorotiazidnak ezt, a szérumb káliumszintre gyakorolt hatását egyéb, káliumcsökkenéssel és hypokalaemiával járó gyógyszerek (pl. egyéb kaliuretikus vízhajtók, kortikoszteroidok, laxatívumok, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, szalicilsav-származékok) várhatóan potenciózzák. Ezzel szemben a RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérumb káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérumb káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérumb káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

A szérumb káliumszint-zavarok által befolyásolt gyógyszerek: A szérumb káliumszint időszakos ellenőrzése javallt, ha a Sprimeo HCT-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekre hatással vannak a szérumb káliumszint-zavarok (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmiás szerek).

Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 inhibitorokat (COX-2 gátlók), acetilszalícilsavat és a nem szelektív NSAID készítményeket: Egyéb, a renin-angiotenzin rendszerre ható szerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Az NSAID-ok a hidroklorotiazid diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatását is csökkenthetik.

Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren és hidroklorotiazid a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget, ami rendszerint reverzibilis. Ezért a Sprimeo HCT és egy NSAID együttes alkalmazása elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

Egyéb vérnyomáscsökkentő szerek: A Sprimeo HCT vérnyomáscsökkentő hatása egyéb vérnyomáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásával növekedhet.

Az aliszkiren gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozó kiegészítő információk

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban többek között az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazon, allopurinol, izosorbid 5-mononitrát, digoxin, metformin, amlodipin, atorvasztatin, cimetidin és hidroklorotiazid. Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem mutattak ki. Végül is nem szükséges sem az aliszkiren, sem az egyéb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek dózisának módosítása.

P-glikoprotein interakciók: Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) a fő efflux-rendszer, ami közreműködik az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában. Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár ezt nem vizsgálták az aliszkiren esetében, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztátok szöveti felvételét is kontrollálja és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölsönhatások lehetősége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

Erős P-gp inhibitorok: Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren $C_{\max}$ -át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét mintegy 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itraconazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, $C_{\max}$ -át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Közepes erősségű P-gp inhibitorok: A ketokonazol (200 mg) vagy a verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisának kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok: Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) egyensúlyi állapotú AUC-je és $C_{\max}$ -a 50%-kal megemelkedett.

Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok: A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a grépfrútléval kialakuló kölcsönhatást).

Grépfrútlé: A grépfrútlé aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és $C_{\max}$ -értékének csökkenését eredményezte. 150 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a grépfrútlé gátolja a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Sprimeo HCT bevitelével egyidőben nem szabad grépfrútlévet fogyasztani.

Furoszemid: Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű alkalmazása esetén a furoszemid AUC-értéke 28%-kal, $C_{\max}$ -értéke 49%-kal csökkent. Ennek megfelelően, volumen-túlterheléssel járó klinikai állapotokban a furoszemid-kezelés megkezdésekor, illetve az adag módosításakor a szubterápiás dózisban történő alkalmazás elkerülése érdekében a gyógyszer hatásainak ellenőrzése javasolt.

Warfarin: Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

Táplálkozási kölcsönhatások: A magas zsírtartalmú ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását.

A hidroklorotiazid kölcsönhatásokra vonatkozó további információk

Egyidejűleg alkalmazva az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Lítium: A tiazidok csökkentik a lítium renális clearance-ét, ezért a lítium-toxicitás kockázata a hidroklorotiazid mellett növekedhet. A lítium és a hidroklorotiazid együttes adása nem javasolt. Ha ez a kombináció elkerülhetetlennek mutatkozik, akkor az együttes alkalmazás ideje alatt a szérumban a lítiumszint gondos monitorozása javasolt.

Gyógyszerek, melyek torsades de pointes-t képesek indukálni: A hypokalaemia veszélye miatt a hidroklorotiazidot óvatosan kell az olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazni, amelyek *torsades de pointes*-t képesek előidézni, különösen az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel és bizonyos antipszichotikumokkal.

A szérumban a nátriumszintet befolyásoló gyógyszerek: A vízhajtók hyponatraemiás hatását felerősítheti az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint például az antidepresszánsok, antipszichotikumok, antiepileptikumok, stb. Ezeknek a gyógyszereknek a hosszan tartó alkalmazásakor elővigyázatosság javallt.

Presszor aminok (pl. noradrenalin, adrenalin): A hidroklorotiazid csökkentheti a presszor aminokra, például a noradrenalinra adott választ. Ennek a hatásnak a klinikai jelentősége bizonytalan, és nem elegendő ahhoz, hogy eleve kizárja ezek alkalmazását.

Digoxin vagy egyéb digitális glikozidok: Nemkívánatos hatásként tiazid hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát okozhat, ami kedvez a digitális indukálta cardialis arrhythmia kialakulásának.

D-vitamin és kalciumsók: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid D-vitaminnal vagy kalcium sókkal történő együttes alkalmazása elősegítheti a szérumban a kalciumszint emelkedését. A tiazid-típusú diuretikumok egyidejű alkalmazása a hypercalcaemiára predispontált betegeknél (pl. hyperparathyreosis, malignitás vagy D-vitamin medulláris állapotok) a tubuláris kalcium-reabszorpció növelésével hypercalcaemiához vezethet.

Antidiabetikus szerek (pl. inzulin és az orális antidiabetikumok): A tiazidok megváltoztathatják a glükóz toleranciát (lásd 4.4 pont). Az antidiabetikus gyógyszer dózisának módosítása lehet szükséges. A metformint óvatosan kell alkalmazni a hidroklorotiazid-kezelés mellett néha előforduló funkcionális veseelégtelenség okozta laktát-acidózis kockázata miatt.

Béta-blokkolók és diazoxid: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid béta-blokkolókkal történő együttes alkalmazása növelheti a hyperglykaemia kockázatát. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid fokozhatja a diazoxid hyperglykaemiás hatását.

A köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek: Az uricosuriás gyógyszerek adagjának módosítása válhat szükségessé, mivel a hidroklorotiazid emelheti a szérumban a húgysavszintet. A probenecid vagy a szulfipirazon adagjának emelése válhat szükségessé. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid együttes alkalmazása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók előfordulási gyakoriságát.

Antikolinerg szerek és a gyomor motilitására ható egyéb gyógyszerek: Az antikolinerg szerek (pl. atropin, biperiden) – nyilvánvalóan a tápcsatorna motilitásának és a gyomorürülés sebességének csökkentése révén – növelhetik a tiazid-típusú diuretikumok biohasznosulását. Ezzel szemben a prokinetikus hatóanyagok, például a ciszaprid várhatóan csökkenthetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását.

Amantadin: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid növelhetik az amantadin okozta mellékhatások kockázatát.

Ioncsereelő gyanták: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid felszívódását csökkenti a kolesztiramin vagy a kolesztipol. Ez a tiazid diuretikumok szubterápiás hatását eredményezheti. Ezért a kölcsönhatások lehetőség szerinti minimalizálása érdekében a hidroklorotiazid és a gyanta adásának szétválasztása javasolt, például a hidroklorotiazidot legalább 4 órával a gyanták adása előtt vagy azt követően 4-6 órával kell alkalmazni.

Cytotoxikus szerek: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid csökkenthetik a cytotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) kiválasztódását, és potencírozhatják azok myelosuppressiv hatásait.

Nem depolarizáló harántcsíkoltizom-relaxánsok: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid potencírozhatják a harántcsíkoltizom-relaxánsok, mint például a kuráre-származékok hatásait.

Alkohol, barbiturátok vagy narkotikumok: A tiazid diuretikumok olyan hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazása, amelyeknek szintén vérnyomáscsökkentő hatásuk van (pl. csökkentik a központi idegrendszeri szimpatikus aktivitást vagy direkt vasodilatátorok), potencíálhatja az orthostaticus hypotóniát.

Metildopa: Elvétve előforduló haemolyticus anaemiáról számoltak be a hidroklorotiazid és a metildopa egyidejű alkalmazásakor.

Jódtartalmú kontrasztanyagok: Diuretikum által kiváltott dehidratáció esetén fokozott a heveny veseelégtelenség kockázata, főként jódkészítmények nagy dózisa esetén. A betegeket ezek alkalmazása előtt rehidrálni kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a RAAS-ra ható egyéb vegyületek második és harmadik trimeszterben történő alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. A hidroklorotiazid terhesség, és különösen az első trimeszter alatt történő alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek hiányosak.

A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második- és harmadik trimeszter alatt történő alkalmazása ronthatja a foeto-placentáris perfúziót, és olyan foetalis és neonatalis hatásokat idézhet elő, mint például az icterus, az elektrolit-egyensúly felborulása és thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem használható gestációs oedema, gestációs hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mivel az a plazmavolumen csökkenés és a placentalis hypoperfusio kockázatával járna, a betegség kezelésére gyakorolt jótékony hatások nélkül.

A hidroklorotiazid nem használható essentialis hypertonia kezelésére várandós nőknél, kivéve azon ritka eseteket, amikor az alternatív kezelés bevezetése nem megoldható.

Ezzel a kombinációval nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat, ezért a Sprimeo HCT-t nem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, illetve olyan nők esetében, akik terhességet terveznek, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont). A tervezett terhesség előtt megfelelő alternatív kezelésre kell váltani. Amennyiben a kezelés ideje alatt mutatják ki a terhességet, amint lehet, a Sprimeo HCT-kezelést meg kell szakítani.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az emberi anyatejbe. A tiazidok nagy dózisa intenzív diurézist okozva gátolhatja a tejtermelést.

A Sprimeo HCT alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt. Ha a szoptatás alatt Sprimeo HCT-t alkalmaznak, akkor a dózist a lehető legalacsonyabban kell tartani.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Nem valószínű, hogy a Sprimeo HCT befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy minden vérnyomáscsökkentő kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Aliszkiren/hidroklorotiazid kombináció

A Sprimeo HCT biztonságosságát 9 klinikai vizsgálatban, több mint 3900 betegen értékelték, köztük több mint 700-at 6 hónapon és 190-et 1 éven keresztül kezeltek. A mellékhatások előfordulási gyakorisága nem függött össze a nemmel, az életkorral, a testtömeg-index-szel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. A legfeljebb 300 mg/25 mg dózsig Sprimeo HCT-vel végzett kezelés esetén a nemkívánatos hatások összesített előfordulási gyakorisága a placebo esetén észlelthez hasonló volt. A mellékhatások általában enyhék és átmeneti jellegűek voltak, és csak ritkán tették szükségessé a kezelés abbahagyását. A Sprimeo HCT alkalmazása esetén észlelt leggyakoribb gyógyszer-mellékhatás a hasmenés volt. A Sprimeo HCT egyes összetevőinek (aliszkiren és hidroklorotiazid) valamelyikével korábban jelentett és a megfelelő bekezdésekben felsorolt mellékhatások a Sprimeo HCT mellett is előfordulhatnak.

Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés

Hasmenés: A hasmenés az aliszkiren dózisfüggő mellékhatása. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Sprimeo HCT-vel kezelt betegeknél a hasmenés előfordulási gyakorisága 1,3% volt, míg az aliszkirennel kezeltéknél 1,4% vagy a hidroklorotiaziddal kezeltéknél 1,9% volt.

Szérum kálium: Egy nagy, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban az aliszkiren (150 mg vagy 300 mg) és a hidroklorotiazid (12,5 mg vagy 25 mg) szérum káliumra gyakorolt ellentétes hatása sok betegnél megközelítőleg kiegyenlítette egymást. Más betegeknél az egyik vagy a másik hatás lehet domináns. Az elektrolit-egyensúly esetleges felborulásának kimutatása érdekében a veszélyeztetett betegeknél a szérum káliumszintet megfelelő időszakonként meg kell határozni (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk

Az egyes összetevők valamelyikével kapcsolatban korábban jelentett egyéb mellékhatások a Sprimeo HCT esetén is előfordulhatnak, még akkor is, ha azt a klinikai vizsgálatok során nem észlelték.

Aliszkiren

A legfeljebb 300 mg dózissal aliszkirennel végzett kezelés esetén a mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága a placebo esetén észlelthez hasonló volt. A nemkívánatos hatások általában enyhék és átmenetiek voltak, és csak ritkán igényelték a kezelés megszakítását. A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

Az aliszkiren ismert gyógyszer-mellékhatásait az alábbi táblázat mutatja be, a fix kombináció esetén fent ismertetett megállapodás szerint.

Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hipotónia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Túlérzékenységi reakciók
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Kiütés, a bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és a szájnyálkahártya reakciókat
Ritka:	Angioödéma
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Heveny veseelégtelenség, beszűkült veseműködés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Perifériás ödéma
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori:	Hiperkalémia
Ritka:	Hemoglobinszint csökkenés, hematokrit-csökkenés
Ritka:	A vér kreatininszintjének emelkedése

Aliszkiren-kezelés során előfordult angioödéma és túlérzékenységi reakció. A kontrollált klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnézisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról is beszámoltak.

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

Hemoglobin és hematokrit: Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerek, így pl. ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

Szérum kálium: Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont). Perifériás ödémáról, a vér kreatininszintjének emelkedéséről és a bőrt érintő súlyos mellékhatásokról (SCAR) – beleértve a toxicus epidermalis necroliszt (TEN) és a szájnyálkahártya reakciókat – szintén beszámoltak.

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazidot sok éve széles körben rendelik, gyakran nagyobb adagokban, mint amik a Sprimeo HCT-ben vannak. Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tiazid diuretikum monoterápiával, köztük a hidroklorotiaziddal kezelt betegeknél:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Thrombocytopenia, néha purpurával
Nagyon ritka:	Agranulocytosis, csontvelő depresszió, haemolyticus anaemia, leukopenia
Nem ismert:	Anaemia aplastica

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon ritka:	Túlérzékenység
---------------	----------------

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	Hypokalaemia
Gyakori:	Hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia
Ritka:	Hypercalcaemia, hyperglykaemia, a diabeteses anyagcsere-statusz romlása
Nagyon ritka:	Hypochloraemiás alkalosis

Pszichiátriai kórképek

Ritka:	Depresszió, alvászavarok
--------	--------------------------

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Szédülés, fejfájás, paresztézia
--------	---------------------------------

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Ritka:	Látásromlás
Nem ismert:	Akut zárt zugú glaucoma

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Ritka:	Szívrítmuszavarok
--------	-------------------

Érbetegségek és tünetek

Gyakori:	Orthostaticus hypotonia
----------	-------------------------

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon ritka:	Respiratorikus distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát)
---------------	---

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	Étvágycsökkenés, enyhe hányinger és hányás
Ritka:	Hasi diszkomfort, székrekedés, hasmenés
Nagyon ritka:	Pancreatitis

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Ritka:	Intrahepaticus cholestasis, sárgaság
--------	--------------------------------------

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori:	Urticaria és egyéb típusú kiütések
Ritka:	Fényérzékenységi reakciók
Nagyon ritka:	Cutan lupus erythematosus-szerű reakciók, cutan lupus erythematosus reaktiválódása, vasculitis necrotisans és toxicus epidermalis necrolysis
Nem ismert:	Erythema multiforme

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem ismert:	Izomgörcs
-------------	-----------

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert:	Renalis dysfunctio, akut veseelégtelenség
-------------	---

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Gyakori:	Impotencia
----------	------------

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem ismert:	Gyengeség, láz
-------------	----------------

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori:	Koleszterin- és trigliceridszintek emelkedése
Ritka:	Glycosuria

4.9 Túlادagolás

Nem állnak rendelkezésre a Primeo HCT túlادagolásának kezelésével kapcsolatos információk. Az aliskiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a túlادagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

A hidroklorotiazid túlادagolás a fokozott diurézisből eredő elektrolitvesztéssel (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túlادagolás leggyakoribb tünetei a hányinger és az aluszékonyosság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy felerősíthet a digitálisz glikozidok vagy egyes antiaritmiás gyógyszerek egyidejű alkalmazásával összefüggően szívritmuszavarokat. Tünetekkel kísért hipotónia kialakulása esetén szupportív kezelést kell kezdeni.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliskiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance < 2%-a). Ezért aliskiren túlادagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Renin inhibitor (aliskiren) kombináció diuretikummal (hidroklorotiazid), ATC kód: C09XA52

A Primeo HCT az esszenciális hipertóniás betegeknél a vérnyomáscsökkentés érdekében két vérnyomáscsökkentő vegyületet kombinál: az aliskiren a direkt renin inhibitorok osztályába, a hidroklorotiazid a tiazid diuretikumok osztályába tartozik. Ezeknek az egymás hatásmechanizmusait kiegészítő vegyületeknek a kombinációja additív vérnyomáscsökkentő hatást biztosít, és nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint bármelyik összetevő önmagában.

Aliskiren

Az aliskiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliskiren a RAAS az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb szerek (angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok [ACE-gátlók] és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliskiren-kezelés hatására hipertóniás betegeknél körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliskirent egyéb vérnyomáscsökkentő szerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatások klinikai vonatkozása.

Hipertóniás betegeknél az aliskiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs-/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt.

Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés (12 hónap) alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól.

Vannak kombinált kezeléssel végzett vizsgálatok, amikor az aliskirent a vízhajtó hidroklorotiazidhoz, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinhez, valamint a béta-blokkoló atenololhoz adták. Ezek a kombinációk hatásosak és jól tolerálhatók voltak.

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), essenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid- (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, idős (≥ 65 éves) és nagyon idős (30% ≥ 75 éves) betegnél az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hipotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. A kezelés beállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 820, iszkémiás balkamra diszfunkcióban szenvedő beteg bevonásával végzett, 36 hétig tartó vizsgálatban a háttérkezeléshez adott aliszkiren mellett a balkamra végszisztolés térfogatával mért ventricularis remodelingben nem mutattak ki változást a placebohoz képest.

A cardiovascularis halál, a szívelégtelenség miatt szükségessé váló hospitalizáció, az ismétlődő szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatti újraélesztés kombinált aránya hasonló volt az aliszkiren- és a placebo-csoportban. Az aliszkirent kapó betegeknél azonban szignifikánsan magasabb volt a hyperkalaemia, a hipotónia és a renalis diszfunkció aránya a placebo-csoportéhoz képest.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renalis kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy $GFR < 60$ ml/perc/1,73 m² által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renalis szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placeboval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor vagy egy angiotenzin-receptor blokkolót tartalmazó hagyományos kezelést egészítettek ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. Az előzetes vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárda 1,09 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95%-os konfidencia intervallum: 0,97, 1,22, 2-oldalas $p=0,17$). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a súlyos nemkívánatos kimenetek magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték a renalis szövődmények (4,7% versus 3,3%), a hiperkalémia (36,9% versus 27,1%), a hipotónia (18,4% versus 14,6%) és a stroke (2,7% versus 2,0%) esetén. A nem-halálos kimenetelű stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Hidroklorotiazid

A tiazid diuretikumok elsődlegesen a vese disztális kanyarulat csatornáiban hatnak. Kimutatták, hogy a vesekéregben van egy nagy affinitású receptor, és ez a tiazid diuretikum elsődleges kötődési helye, itt gátolja a disztális kanyarulat csatornában zajló NaCl-transzportot. A tiazidok hatásmódja a Cl⁻ kötőhelyért történő versengés révén a Na⁺Cl⁻-szimporter (olyan ko-transzporter molekula, ami azonos irányba szállít két anyagot) gátlása, és ezáltal az elektrolit visszaszívási mechanizmus befolyásolása: közvetlenül a nátrium és a klorid kiválasztás megközelítőleg azonos mértékben történő növelésével, és indirekt módon ennek diuretikus hatásával csökkenti a plazmatérfogatot, ennek következtében növeli a plazma renin-aktivitást és az aldosteron-szekréciót, a vizelettel történő káliumvesztést, és fokozza a szérum káliumszint csökkenését.

Aliszkiren/hidroklorotiazid

A klinikai vizsgálatokban több mint 3900 hipertóniás beteg kapott naponta egyszer Sprimeo HCT-t.

A hipertóniás betegeknél a Sprimeo HCT napi egyszeri adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését biztosította, ami a teljes 24 órás dózis-intervallumban fennmaradt. A vérnyomáscsökkentő hatás nagyjából 1 héten belül megmutatkozik, és a maximális hatás rendszerint 4 héten belül látható. A vérnyomáscsökkentő hatás a hosszantartó kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, a nemtől, a testtömeg-indextől és az etnikai hovatartozástól. A kombináció egyetlen adagjának vérnyomáscsökkentő hatása 24 órán át fennmaradt. Az aliszkiren-kezelés abbahagyásakor (aliszkiren hidroklorotiazid hozzáadásával vagy anélkül) a vérnyomásnak a kiindulási értékre történő visszatérése fokozatos volt (3-4 hét), rebound hatásra utaló bizonyíték nélkül.

A Sprimeo HCT-t 2762 hipertóniás beteg bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték, akiknek a diasztolés vérnyomása ≥ 95 Hgmm és < 110 Hgmm volt (átlagos kiindulási vérnyomás 153,6/99,2 Hgmm). Ebben a vizsgálatban a Sprimeo HCT a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg dózisok között dózisfüggő 17,6/11,9 Hgmm – 21,2/14,3 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést okozott, a placebóval elért 7,5/6,9 Hgmm-rel szemben. Az ezekkel a kombinált dózisokkal elért nagyobb vérnyomáscsökkenés szintén lényegesen nagyobb volt, mint az, ami az aliszkiren és a hidroklorotiazid megfelelő dózisainak önmagában történő alkalmazásakor volt elérhető. Az aliszkiren és a hidroklorotiazid kombinációja semlegesítette a hidroklorotiazid okozta reaktív PRA-emelkedést.

Ha jelentősen emelkedett vérnyomású hipertóniás betegeknél adták (szisztolés vérnyomás ≥ 160 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm), a monoterápiás dózissal történő emelés nélkül a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg közötti dózisokban adott Sprimeo HCT lényegesen nagyobb arányban állította be a szisztolés/diasztolés vérnyomást ($< 140/90$ Hgmm), mint a megfelelő monoterápiák. Ebben a betegpopulációban a Sprimeo HCT a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg dózisok között dózisfüggő 20,6/12,4 Hgmm – 24,8/14,5 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést okozott, ami lényegesen jobb volt, mint a megfelelő monoterápiáké. A kombinált kezelés biztonságossága hasonló volt, mint a megfelelő monoterápiáké, a hipertónia súlyosságára, valamint a további kardiovaszkuláris kockázat meglétére vagy hiányára való tekintet nélkül. A kombinált kezelés mellett a hipotenzió és az azzal összefüggő nemkívánatos események nem gyakoriak voltak, előfordulási gyakoriságuk nem volt nagyobb az idős betegeknél.

Egy, a 300 mg aliszkiren-kezelésre randomizált, és nem megfelelő módon reagáló 880 betegen végzett vizsgálatban az aliszkiren/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg kombináció okozta 15,8/11,0 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenés lényegesen nagyobb volt, mint amit a 300 mg aliszkiren monoterápia idézett elő. Egy, a 25 mg hidroklorotiazid kezelésre randomizált, és nem megfelelő módon reagáló 722 betegen végzett vizsgálatban az aliszkiren/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg kombináció okozta 16,78/10,7 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenés lényegesen nagyobb volt, mint amit a 25 mg hidroklorotiazid monoterápia idézett elő.

Egy másik klinikai vizsgálatban a Primeo HCT hatásosságát és biztonságosságát is értékelték 489 olyan elhízott, hipertóniás betegnél, akik nem reagáltak a 25 mg hidroklorotiazid kezelésre (a kiindulási szisztolés/diasztolés vérnyomás 149,4/96,8 Hgmm). Ebben a nehezen kezelhető betegpopulációban a Primeo HCT 15,8/11,9 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést biztosított, az irbezartán/hidroklorotiazid okozta 15,4/11,3 Hgmm-es, az amlodipin/hidroklorotiazid okozta 13,6/10,3 Hgmm-es, valamint a hidroklorotiazid monoterápia okozta 8,6/7,9 Hgmm-es vérnyomáscsökkenéssel szemben, a hidroklorotiazid monoterápiához hasonló biztonságossággal.

Egy 183, randomizált, súlyos hipertóniás betegen (az ülő helyzetben mért átlagos diasztolés vérnyomás ≥ 105 és < 120 Hgmm) végzett vizsgálatban igazolták, hogy az aliszkiren-kezelés 25 mg hidroklorotiazid opcionális hozzáadásával biztonságosan és hatásosan csökkenti a vérnyomást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Aliszkiren

Felszívódás

Szájon át történő bevitelt követően az aliszkiren plazma csúskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a $C_{\max}$ -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

Megoszlás

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése közepes fokú (47-51%) és a koncentrációtól független.

Metabolizmus és elimináció

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (a szájon át alkalmazott radioaktív izotóppal jelölt adag visszanyerhetősége = 91%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

Linearitás

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével az aránynál kissé nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC $\sim 2,3$ -szoros, a $C_{\max}$ $\sim 2,6$ -szoros növekedését eredményezi. A dózisarányosságtól való eltérést felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

Hidroklorotiazid

Felszívódás

Egyetlen orális adag után a hidroklorotiazid felszívódása gyors ($T_{\max}$ kb. 2 óra). Az átlagos AUC emelkedése lineáris és a terápiás tartományban a dózissal arányos.

A táplálék hidroklorotiazid felszívódásra gyakorolt hatásának, ha van egyáltalán, kicsi a klinikai jelentősége. A hidroklorotiazid abszolút biohasznosulása per os alkalmazás esetén 70%.

Megoszlás

A látszólagos megoszlási térfogat 4-8 l/kg. A keringő hidroklorotiazid a szérumproteinekhez kötődik (40-70%), főként a szérumalbuminhoz. A hidroklorotiazid a plazmában észlelhető szint mintegy háromszorosának megfelelő szinten akkumulálódik még az erythrocytáiban.

Metabolizmus és elimináció

A hidroklorotiazid elsősorban változatlan vegyület formájában eliminálódik. A hidroklorotiazid a plazmából a terminális eliminációs fázisban átlagosan 6-15 órás felezési idővel eliminálódik. Ismételt adagolás mellett a hidroklorotiazid kinetikája nem változik, és napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció minimális. A felszívódott adag több mint 95%-a változatlan vegyület formájában a vizeletben választódik ki. A renális clearance passzív filtrációból és a renális tubulusokba történő aktív szekrécióból tevődik össze.

Aliszkiren/hidroklorotiazid

A Sprimeo HCT tableta szájon át történő alkalmazását követően a medián plazma csúskoncentráció az aliszkiren esetén 1 órán belül, a hidroklorotiazid esetén 2,5 órán belül kialakul.

A Sprimeo HCT felszívódásának sebessége és mértéke azonos a külön-külön, monoterápiában adott aliszkiren és hidroklorotiazid biohasznosulásával. A táplálkozás hasonló hatását észlelték a Sprimeo HCT, mint az egyes monoterápiák esetén.

A betegekben észlelt jellemzők

Kimutatták, hogy a Sprimeo HCT nemtől, életkortól, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól függetlenül hatékony, naponta egyszer alkalmazandó vérnyomáscsökkentő, felnőtt betegek számára.

Az aliszkiren farmakokinetikája nem módosul jelentősen az enyhe-, közepes fokú májbetegségben szenvedő betegeknél. Ennek következtében az enyhe-, közepes fokú májbetegségben szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Sprimeo HCT kezdő adagját. Súlyos májbetegségben szenvedő betegek Sprimeo HCT-kezelésével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok. A Sprimeo HCT a súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az enyhe-, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Sprimeo HCT kezdő adagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Beszűkült veseműködés fennállása esetén a hidroklorotiazid átlagos plazma csúskoncentráció és AUC-értéke emelkedett, és a vizelettel történő kiválasztás sebessége csökkent. Az enyhe - közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél a hidroklorotiazid AUC 3-szoros emelkedését észlelték. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél az AUC 8-szoros emelkedését észlelték. A Sprimeo HCT az anuriában vagy a súlyos vesekárosodásban ($GFR < 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) szenvedő betegek esetén ellenjavallt és Sprimeo HCT ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a C_{max} 1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknél. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknél az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknél a betegeknél a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknél (lásd 4.4 pont).

A Sprimeo HCT kezdő adagjának módosítása idős betegeknél nem szükséges. Néhány adat arra utal, hogy a hidroklorotiazid szisztémás clearance-e mind az egészséges, mind a hypertóniás idős betegek esetén kisebb, mint az egészséges fiatal önkénteseknél.

Gyermekgyógyászati betegcsoport esetén farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az aliszkiirennel végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiirennel ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival. Egy, az aliszkiirennel patkányokon végzett 2 éves vizsgálatban és transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenomát és egy coecum-adenocarcinomát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Az aliszkiirennel nem rendelkezik semmilyen mutagén-, embryo-foetalis toxicitási vagy teratogenitási potenciállal. Patkányokban nem befolyásolta a fertilitást, a prenatális fejlődést és a posztnatális fejlődést.

A hidroklorotiazid embereken történő alkalmazását preklinikai vizsgálatok, köztük *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok és rágcslókon végzett reprodukciós toxicitási és karcinogenitási vizsgálatok támasztják alá. A hidroklorotiaziddal kapcsolatban nagy mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, melyekre a megfelelő részekben utalás történik.

A 2 hetes és 13 hetes toxicitási vizsgálatokban megfigyelt eredmények egybehangzóak voltak a korábban az aliszkiirennel vagy a hidroklorotiazid monoterápia esetén megfigyelttel. Nem észleltek új vagy váratlan, a humán alkalmazás során jelentőséggel bíró eredményt. A 13 hetes toxicitási vizsgálatokban patkányoknál a mellékvese zona glomerulosa-jának fokozott celluláris vakuolizációját észlelték. Ezt hidroklorotiaziddal kezelt állatoknál tapasztalták, de nem észlelték olyan állatoknál, amelyek csak aliszkiirennel vagy vehiculumot kaptak. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezt az eltérést az aliszkiirennel/hidroklorotiazid kombináció fokozta volna, mivel ez minden állatnál csak minimális súlyossági fokban volt észlelhető.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Laktóz-monohidrát
Búzakeményítő
Povidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes koloid szilícium-dioxid
Talkum

Bevonat:

Talkum
Hípmellóz
Makrogol
Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

24 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PA/Alu/PVC – Alu buborékcsoomagolás:

Az egységcsomag 7, 14, 28, 30, 50 vagy 56 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás 90, 98 vagy 280 tablettát tartalmaz.

PVC/poliklorotrifluoroetilén (PCTFE) – Alu buborékcsoomagolás:

Az egységcsomag 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 vagy 98 tablettát tartalmaz.

Az egységcsomag (adagonként perforált buborékfólia) 56 × 1 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás 280 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás (adagonként perforált buborékfólia) 98 × 1 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/001-020

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2011.06.23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Segédanyagok: 50 mg laktóz-monohidrát és 49 mg búzakeményítő filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Halványsárga, biconvex, ovális filmtabletta, az egyik oldalon „CLL”, a másikon „NVR” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése felnőtteknél.

A Sprimeo HCT olyan betegeknél javallt, akiknek a vérnyomása aliszkiren vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem állítható be megfelelően.

A Sprimeo HCT helyettesítő kezelésként javallt olyan betegeknél, akik a kombinációban lévő dózissal azonos dózisban egyidejűleg adott aliszkirennel és hidroklorotiaziddal megfelelően vannak beállítva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Sprimeo HCT ajánlott adagja napi egy tablettát. A Sprimeo HCT-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani a Sprimeo HCT bevitelével egyidőben.

A vérnyomáscsökkentő hatás túlnyomóan 1 héten belül manifesztálódik, és a maximális hatás általában 4 héten belül észlelhető.

Adagolás az aliszkiren vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem megfelelően beállított betegeknél

A fix kombinációra történő csere előtt ajánlott lehet a mindkét összetevővel elvégzett, egyénre szabott dózisztitrálás. A klinikailag arra alkalmas esetben a monoterápiáról fix kombinációra történő közvetlen átváltás mérlegelhető.

A Sprimeo HCT 150 mg/25 mg olyan betegeknél adható, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 150 mg aliszkirennel vagy 25 mg hidroklorotiaziddal, illetve a Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg-mal nincs megfelelően beállítva.

Ha a vérnyomást 2-4 hetes kezelés után sem sikerül beállítani, akkor a Sprimeo HCT adagja legfeljebb napi 300 mg/25 mg-ig emelhető. Az adagot egyénre szabottan kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

Adagolás helyettesítő kezelés esetén

Az aliszkirent és hidroklorotiazidot külön tablettákban kapó beteg kényelme érdekében váltani lehet az összetevőket ugyanabban az adagban tartalmazó fix kombinációjú Sprimeo HCT-re.

Beszűkült vesefunkció

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében – legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű –, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT alkalmazása az anuriás betegeknél és a súlyos vesekárosodásban (glomerulus filtrációs ráta [GFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Sprimeo HCT angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) vagy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Beszűkült májfunkció

Az enyhe-, közepesen súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú betegek esetében nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 5.2 pont). A Sprimeo HCT alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Idős betegek (65 év felett)

Idős betegek esetében az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

Gyermekgyógyászati betegek

A Sprimeo HCT nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával (lásd 6.1 pont) vagy egyéb szulfonamid-származékú hatóanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Anuria.
- Súlyos vesekárosodás (GFR < 30 ml/perc/1,73 m²).
- Refrakter hypokalaemia, hyponatraemia, hypercalcaemia és tüneteket okozó hyperuricaemia.
- Súlyos májkárosodás.
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinmal és itraconazollal, valamint egyéb erős P-glikoprotein inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádja

Az arra érzékeny egyéneknél hipotóniáról, ájulásról, stroke-ról, hiperkalémiáról, valamint a vesefunkcióban bekövetkező változásokról (az akut veseelégtelenséget is beleértve) számoltak be, különösen az erre a rendszerre ható gyógyszerek kombinálásakor (lásd 5.1 pont). Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek az aliszkiren és egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy egy angiotenzin II-receptor blokkoló (ARB) kombinációjával történő kettős blokádja nem javasolt.

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szívelégtelenség

Az aliszkirent óvatosan kell alkalmazni súlyos pangásos szívelégtelenségben (NYHA III-IV. funkcionális stádium) szenvedő betegek esetében. A korlátozott klinikai hatásossági és biztonságossági adatok miatt a Sprimeo HCT-t a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Angioödéma

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb szerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha angioödéma alakul ki, akkor a Sprimeo HCT szedését azonnal abba kell hagyni, és a panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig megfelelő kezeléssel és ellenőrzéssel kell gondoskodni. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalinot kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

Nátrium- és/vagy volumenhiányos betegek

A nátrium- és/vagy volumenhiányos betegeknél, például olyanoknál, akik nagy dózisú diuretikumokat kapnak, a Sprimeo HCT-kezelés elkezdése után tünetekkel járó hypotonia léphet fel. A Sprimeo HCT-t minden, már fennálló nátrium- és/vagy volumenhiány korrigálása után szabad csak alkalmazni.

Az elektrolit-egyensúly felborulása

A Sprimeo HCT-kezelést csak a hypokalaemia és minden, egyidejűleg fennálló hypomagnesaemia korrekciója után szabad elkezdni. A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hypokalaemiát válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hypokalaemiát. A tiazid diuretikumokat óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek fokozott káliumvesztéssel járó betegségük van, mint amilyen a sóvesztő nephropathia vagy a prerenális (kardiogén eredetű) vesefunkció-károsodás. Ha a hidroklorotiazid-kezelés alatt hypokalaemia alakul ki, akkor a Sprimeo HCT adását a kálium egyensúly stabil helyreállításáig abba kell hagyni. Bár a tiazid-diuretikumok alkalmazása mellett hypokalaemia alakulhat ki, az egyidejű aliszkiren-kezelés csökkentheti a diuretikum-indukálta hypokalaemiát. A hypokalaemia kockázata nagyobb a májcirrózisos betegeknél, a heves diurézist tapasztaló betegeknél, azoknál a betegeknél, akiknél a per os elektrolit-bevitel nem megfelelő és azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg kortikoszteroid- vagy adrenokortikotrop-hormon (ACTH) -kezelést kapnak (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Ezzel szemben a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ACE-gátlókkal vagy ARB-vel történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pont).

A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hyponatraemiát és hypochloraemiás alkalosist válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hyponatraemiát. Neurológiai tünetekkel (hányinger, progresszív dezorientáció, apathia) járó hyponatraemiát észleltek. A hidroklorotiazid-kezelést csak a már meglévő hyponatraemia korrekciója után szabad elkezdni. A Sprimeo HCT-kezelés alatt súlyos vagy gyorsan kialakuló hyponatraemia esetén a kezelést a nátriumszint rendeződéséig abba kell hagyni.

Nincs arra bizonyíték, hogy a Sprimeo HCT csökkenti vagy megelőzni a diuretikum-indukálta hyponatraemiát. A klorid-hiány rendszerint enyhe, és általában nem igényel kezelést.

Minden, tiazid diuretikumot kapó betegnél rendszeres időközönként ellenőrizni kell az elektrolitok, különösen a kálium, nátrium és magnézium egyensúlyzavarát.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszervezési zavar nélkül is a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Sprimeo HCT ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Sprimeo HCT adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Beszűkült vesefunkció és vesetranszplantáció

A tiazid diuretikumok a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél azotaemiát válthatnak ki. Ha a Sprimeo HCT-t beszűkült veseműködésű betegeknél alkalmazzák, akkor a szérum elektrolitok, köztük a kálium-, valamint a kreatinin- és húgysav szérumszintjének rendszeres időközönkénti ellenőrzése javasolt. A Sprimeo HCT a súlyosan beszűkült veseműködésű vagy az anuriás betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Enyhe-, közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegeknél ($GFR \geq 30$ ml/perc/1,73 m²) nincs szükség az adag módosítására.

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegek esetén nincs a Sprimeo HCT alkalmazásával összefüggő tapasztalat.

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkiren alkalmazásakor is óvatosságra van szükség olyan betegek kezelésekor, akik veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségben, például hipovolémiában (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb. miatt), szívbetegségben, májbetegségben, diabetes mellitusban vagy vesebetegségben szenvednek. Az aliszkiren és az ACE-gátlók vagy ARB-k egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60$ ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegek esetében beszámoltak akut veseelégtelenségről, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen jele fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

Beszűkült májfunkció

A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni a károsodott májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolit-egyensúly minor eltérései májkómát válthatnak ki. Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél nincs szükség a kezdő adag módosítására. Nem áll rendelkezésre adat a Sprimeo HCT alkalmazásáról súlyosan beszűkült májfunkciójú betegeknél. A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT alkalmazása a súlyosan beszűkült májfunkciójú betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegeknél nincs klinikai tapasztalat a Sprimeo HCT-vel.

Közepes erősségű P-gp inhibitorok

300 mg aliszkiren és 200 mg ketokonazol vagy 240 mg verapamil egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent közepes erősségű P-gp inhibitorokkal, pl. ketokonazzal vagy verapamillal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél.

A veseartéria szűkülete és renovascularis hypertonia

Nem állnak rendelkezésre kontrollós klinikai vizsgálatokból származó adatok a Sprimeo HCT alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás (beleértve az akut veseelégtelenséget) kockázata, ha a veseartéria szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért óvatosság szükséges ezen betegek esetében. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

Systemás lupus erythematosus

Beszámoltak arról, hogy a többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is súlyosbíthatja vagy aktiválhatja a systemás lupus erythematosust.

Metabolikus és endokrin hatások

A többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is megváltoztathatja a glükóz toleranciát és növelheti a szérumban a koleszterin-, triglicerid- és húgysavszintjét. Diabetese betegeknek szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikum adagjának módosítására. A Sprimeo HCT ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT tünetekkel járó hyperuricaemiában ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A hidroklorotiazid a csökkent húgysav-clearance miatt emelheti a szérumban a húgysavszintet, és hyperuricaemiát okozhat vagy súlyosbíthatja azt, valamint az arra fogékony betegeknek köszvényt válthat ki.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszervezési zavar nélkül is a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Sprimeo HCT ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknek és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Sprimeo HCT adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Fényérzékenység

A tiazid diuretikumok adása mellett fényérzékenységi reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha a Sprimeo HCT-kezelés alatt fényérzékenységi reakció alakul ki, akkor a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum adása ismét szükségesnek tűnik, akkor a napnak vagy a mesterséges UV-A sugaraknak kitett területek védelme javasolt.

Akut zárt zugú glaucoma

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami akut átmeneti myopiát és zárt zugú glaucomát okozó idioszinkráziás reakcióval hoztak összefüggésbe. A tünetek közé tartozik a látásélesség csökkenése vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezelt akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a lehető leggyorsabban történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhat az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

Általános információk

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Sprimeo HCT-kezelést meg kell szakítani.

Mint minden vérnyomáscsökkentő szer esetén, az ischaemiás cardiopathiás vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknek a vérnyomás túlzott csökkenése myocardialis infarktust vagy stroke-ot okozhat.

Hidroklorotiazidra adott túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, bár nagyobb a valószínűsége az allergiás és az asztmás betegeknek.

Segédanyagok

A Sprimeo HCT laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Sprimeo HCT búzakeményítőt tartalmaz. Cöliákia (lisztérzékenység) esetén szedhető, de búza-allergiában (nem azonos a cöliákiával) szenvedő beteg esetében nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Sprimeo HCT gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozó információk

A szérum káliumszintre ható gyógyszerek: A hidroklorotiazid káliumszint-csökkentő hatását az aliszkiren kálium-megtakarító hatása csökkenti. Azonban a hidroklorotiazidnak ezt, a szérum káliumszintre gyakorolt hatását egyéb, káliumcsökkenéssel és hypokalaemiával járó gyógyszerek (pl. egyéb kaliuretikus vízhajtók, kortikoszteroidok, laxatívumok, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, szalicilsav-származékok) várhatóan potenciózzák. Ezzel szemben a RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérum káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérum káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérum káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

A szérum káliumszint-zavarok által befolyásolt gyógyszerek: A szérum káliumszint időszakos ellenőrzése javallt, ha a Sprimeo HCT-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekre hatással vannak a szérum káliumszint-zavarok (pl. digitálisz glikozidok, antiarritmiás szerek).

Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 inhibitorokat (COX-2 gátlók), acetilsalicilsavat és a nem szelektív NSAID készítményeket: Egyéb, a renin-angiotenzin rendszerre ható szerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Az NSAID-ok a hidroklorotiazid diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatását is csökkenthetik.

Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren és hidroklorotiazid a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget, ami rendszerint reverzibilis. Ezért a Sprimeo HCT és egy NSAID együttes alkalmazása elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

Egyéb vérnyomáscsökkentő szerek: A Sprimeo HCT vérnyomáscsökkentő hatása egyéb vérnyomáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásával növekedhet.

Az aliszkiren gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozó kiegészítő információk

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban többek között az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazon, allopurinol, izosorbid-5-mononitrát, digoxin, metformin, amlodipin, atorvasztatin, cimetidin és hidroklorotiazid. Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem mutattak ki. Végül is nem szükséges sem az aliszkiren, sem az egyéb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek dózisának módosítása.

P-glikoprotein interakciók: Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) a fő efflux-rendszer, ami közreműködik az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában. Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár ezt nem vizsgálták az aliszkiren esetében, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is kontrollálja és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölcsonhatások lehetsége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

Erős P-gp inhibitorok: Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren $C_{\max}$ -át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét mintegy 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itraconazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, $C_{\max}$ -át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Közepes erősségű P-gp inhibitorok: A ketokonazol (200 mg) vagy a verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisának kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok: A enolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor az orvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) egyensúlyi állapotú AUC-je és $C_{\max}$ -a 50%-kal megemelkedett.

Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok: A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetsége (lásd a grépfrútlével kialakuló kölcsönhatást).

Grépfrútlé: A grépfrútlé aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és $C_{\max}$ -értékének csökkenését eredményezte. 150 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a grépfrútlé gátolja a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Sprimeo HCT bevitelével egyidőben nem szabad grépfrútlevet fogyasztani.

Furoszemid: Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű alkalmazása esetén a furoszemid AUC-értéke 28%-kal, $C_{\max}$ -értéke 49%-kal csökkent. Ennek megfelelően, volumen-túlterheléssel járó klinikai állapotokban a furoszemid-kezelés megkezdésekor, illetve az adag módosításakor a szubterápiás dózisban történő alkalmazás elkerülése érdekében a gyógyszer hatásainak ellenőrzése javasolt.

Warfarin: Az aliszkirennnek a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

Táplálkozási kölcsönhatások: A magas zsírtartalmú ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását.

A hidroklorotiazid kölcsönhatásokra vonatkozó további információk

Egyidejűleg alkalmazva az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Lítium: A tiazidok csökkentik a lítium renális clearance-ét, ezért a lítium-toxicitás kockázata a hidroklorotiazid mellett növekedhet. A lítium és a hidroklorotiazid együttes adása nem javasolt. Ha ez a kombináció elkerülhetetlennek mutatkozik, akkor az együttes alkalmazás ideje alatt a szérum lítiumszint gondos monitorozása javasolt.

Gyógyszerek, melyek torsades de pointes-t képesek indukálni: A hypokalaemia veszélye miatt a hidroklorotiazidot óvatosan kell az olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazni, amelyek *torsades de pointes*-t képesek előidézni, különösen az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel és bizonyos antipszichotikumokkal.

A szérum nátriumszintet befolyásoló gyógyszerek: A vízhajtók hyponatraemiás hatását felerősítheti az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint például az antidepresszánsok, antipszichotikumok, antiepileptikumok, stb. Ezeknek a gyógyszereknek a hosszan tartó alkalmazásakor elővigyázatosság javallt.

Presszor aminok (pl. noradrenalin, adrenalin): A hidroklorotiazid csökkentheti a presszor aminokra, például a noradrenalinra adott választ. Ennek a hatásnak a klinikai jelentősége bizonytalan, és nem elegendő ahhoz, hogy eleve kizárja ezek alkalmazását.

Digoxin vagy egyéb digitális glikozidok: Nemkívánatos hatásként tiazid hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát okozhat, ami kedvez a digitális indukálta cardialis arrhythmia kialakulásának.

D-vitamin és kalciumsók: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid D-vitaminnal vagy kalcium sókkal történő együttes alkalmazása elősegítheti a szérum kalciumszint emelkedését. A tiazid-típusú diuretikumok egyidejű alkalmazása a hypercalcaemiára predispontált betegeknél (pl. hyperparathyreosis, malignitás vagy D-vitamin mediált állapotok) a tubuláris kalcium-reabszorpció növelésével hypercalcaemiához vezethet.

Antidiabetikus szerek (pl. inzulin és az orális antidiabetikumok): A tiazidok megváltoztathatják a glükóz toleranciát (lásd 4.4 pont). Az antidiabetikus gyógyszer dózisének módosítása lehet szükséges. A metformint óvatosan kell alkalmazni a hidroklorotiazid-kezelés mellett néha előforduló funkcionális veselégtelenség okozta laktát-acidózis kockázata miatt.

Béta-blokkolók és diazoxid: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid béta-blokkolókkal történő együttes alkalmazása növelheti a hyperglykaemia kockázatát. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid fokozhatja a diazoxid hyperglykaemiás hatását.

A köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek: Az uricosuriás gyógyszerek adagjának módosítása válhat szükségessé, mivel a hidroklorotiazid emelheti a szérum húgysavszintet. A probenecid vagy a szulfipirazon adagjának emelése válhat szükségessé. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid együttes alkalmazása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók előfordulási gyakoriságát.

Antikolinerg szerek és a gyomor motilitására ható egyéb gyógyszerek: Az antikolinerg szerek (pl. atropin, biperiden) – nyilvánvalóan a tápcsatorna motilitásának és a gyomorürülés sebességének csökkentése révén – növelhetik a tiazid-típusú diuretikumok biohasznosulását. Ezzel szemben a prokinetikus hatóanyagok, például a ciszaprid várhatóan csökkenthetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását.

Amantadin: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid növelhetik az amantadin okozta mellékhatások kockázatát.

Ioncserélő gyanták: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid felszívódását csökkenti a kolesztiramin vagy a kolesztipol. Ez a tiazid diuretikumok szubterápiás hatását eredményezheti. Ezért a kölcsönhatások lehetőség szerinti minimalizálása érdekében a hidroklorotiazid és a gyanta adásának szétválasztása javasolt, például a hidroklorotiazidot legalább 4 órával a gyanták adása előtt vagy azt követően 4-6 órával kell alkalmazni.

Cytotoxikus szerek: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid csökkenthetik a cytotoxikus szerek (pl. ciklofoszamid, metotrexát) kiválasztódását, és potencírozhatják azok myelosuppressiv hatásait.

Nem depolarizáló harántcsíkoltizom-relaxánsok: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid potencírozhatják a harántcsíkoltizom-relaxánsok, mint például a kuráre-származékok hatásait.

Alkohol, barbiturátok vagy narkotikumok: A tiazid diuretikumok olyan hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazása, amelyeknek szintén vérnyomáscsökkentő hatásuk van (pl. csökkentik a központi idegrendszeri szimpatikus aktivitást vagy direkt vasodilatátorok), potencíálhatja az orthostaticus hypotóniát.

Metildopa: Elvértve előforduló haemolyticus anaemiáról számoltak be a hidroklorotiazid és a metildopa egyidejű alkalmazásakor.

Jódtartalmú kontrasztanyagok: Diuretikum által kiváltott dehydration esetén fokozott a heveny veseelégtelenség kockázata, főként jódkészítmények nagy dózisai esetén. A betegeket ezek alkalmazása előtt rehidrálni kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a RAAS-ra ható egyéb vegyületek második és harmadik trimeszterben történő alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. A hidroklorotiazid terhesség, és különösen az első trimeszter alatt történő alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek hiányosak.

A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második- és harmadik trimeszter alatt történő alkalmazása ronthatja a foeto-placentáris perfúziót, és olyan foetalis és neonatalis hatásokat idézhet elő, mint például az icterus, az elektrolit-egyensúly felborulása és thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem használható gestatiós oedema, gestatiós hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mivel az a plazmavolumen csökkenés és a placentaris hypoperfusio kockázatával járna, a betegség kezelésére gyakorolt jótékony hatások nélkül.

A hidroklorotiazid nem használható essentialis hypertonia kezelésére várandós nőknél, kivéve azon ritka eseteket, amikor az alternatív kezelés bevezetése nem megoldható.

Ezzel a kombinációval nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat, ezért a Sprimeo HCT-t nem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, illetve olyan nők esetében, akik terhességet terveznek, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont). A tervezett terhesség előtt megfelelő alternatív kezelésre kell váltani. Amennyiben a kezelés ideje alatt mutatják ki a terhességet, amint lehet, a Sprimeo HCT-kezelést meg kell szakítani.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az emberi anyatejbe. A tiazidok nagy dózisai intenzív diurézist okozva gátolhatják a tejtermelést.

A Sprimeo HCT alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt. Ha a szoptatás alatt Sprimeo HCT-t alkalmaznak, akkor a dózist a lehető legalacsonyabban kell tartani.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Nem valószínű, hogy a Sprimeo HCT befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor gépjárművek vezetéskor vagy gépek vezetéskor figyelembe kell venni azt, hogy minden vérnyomáscsökkentő kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Aliszkiren/hidroklorotiazid kombináció

A Sprimeo HCT biztonságosságát 9 klinikai vizsgálatban, több mint 3900 betegen értékelték, köztük több mint 700-at 6 hónapon és 190-et 1 éven keresztül kezeltek. A mellékhatások előfordulási gyakorisága nem függött össze a nemmel, az életkorral, a testtömeg-index-szel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. A legfeljebb 300 mg/25 mg dózsig Sprimeo HCT-vel végzett kezelés esetén a nemkívánatos hatások összesített előfordulási gyakorisága a placebo esetén észlelthez hasonló volt. A mellékhatások általában enyhék és átmeneti jellegűek voltak, és csak ritkán tették szükségessé a kezelés abbahagyását. A Sprimeo HCT alkalmazása esetén észlelt leggyakoribb gyógyszer-mellékhatás a hasmenés volt. A Sprimeo HCT egyes összetevőinek (aliszkiren és hidroklorotiazid) valamelyikével korábban jelentett és a megfelelő bekezdésekben felsorolt mellékhatások a Sprimeo HCT mellett is előfordulhatnak.

Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés

Hasmenés: A hasmenés az aliszkiren dóziszfüggő mellékhatása. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Sprimeo HCT-vel kezelt betegeknél a hasmenés előfordulási gyakorisága 1,3% volt, míg az aliszkirennel kezelteknél 1,4% vagy a hidroklorotiaziddal kezelteknél 1,9% volt.

Szérum kálium: Egy nagy, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban az aliszkiren (150 mg vagy 300 mg) és a hidroklorotiazid (12,5 mg vagy 25 mg) szérum káliumra gyakorolt ellentétes hatása sok betegnél megközelítőleg kiegyenlítette egymást. Más betegeknél az egyik vagy a másik hatás lehet domináns. Az elektrolit-egyensúly esetleges felborulásának kimutatása érdekében a veszélyeztetett betegeknél a szérum káliumszintet megfelelő időszakonként meg kell határozni (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk

Az egyes összetevők valamelyikével kapcsolatban korábban jelentett egyéb mellékhatások a Sprimeo HCT esetén is előfordulhatnak, még akkor is, ha azt a klinikai vizsgálatok során nem észlelték.

Aliszkiren

A legfeljebb 300 mg dóziséig aliszkirennel végzett kezelés esetén a mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága a placebo esetén észlelthez hasonló volt. A nemkívánatos hatások általában enyhék és átmenetiek voltak, és csak ritkán igényelték a kezelés megszakítását. A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

Az aliszkiren ismert gyógyszer-mellékhatásait az alábbi táblázat mutatja be, a fix kombináció esetén fent ismertetett megállapodás szerint.

Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hipotónia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Túlérzékenységi reakciók
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Kiütés, a bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és a szájnyálkahártya reakciókat
Ritka:	Angioödéma
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Heveny veseelégtelenség, beszűkült veseműködés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Perifériás ödéma
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori:	Hiperkalémia
Ritka:	Hemoglobinszint csökkenés, hematokrit-csökkenés
Ritka:	A vér kreatininszintjének emelkedése

Aliszkiren-kezelés során előfordult angioödéma és túlérzékenységi reakció. A kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnézisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról is beszámoltak.

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

Hemoglobin és hematokrit: Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerek, így pl. ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

Szérum kálium: Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont). Perifériás ödémáról, a vér kreatininszintjének emelkedéséről és a bőrt érintő súlyos mellékhatásokról (SCAR) – beleértve a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és a szájnyálkahártya reakciókat – szintén beszámoltak.

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazidot sok éve széles körben rendelik, gyakran nagyobb adagokban, mint amik a Sprimeo HCT-ben vannak. Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tiazid diuretikum monoterápiával, köztük a hidroklorotiaziddal kezelt betegeknél:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Thrombocytopenia, néha purpurával
Nagyon ritka:	Agranulocytosis, csontvelő depresszió, haemolyticus anaemia, leukopenia
Nem ismert:	Anaemia aplastica

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon ritka:	Túlérzékenység
---------------	----------------

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	Hypokalaemia
Gyakori:	Hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia
Ritka:	Hypercalcaemia, hyperglykaemia, a diabeteses anyagcsere-statusz romlása
Nagyon ritka:	Hypochloraemiás alkalosis

Pszichiátriai kórképek

Ritka:	Depresszió, alvászavarok
--------	--------------------------

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Szédülés, fejfájás, paresztézia
--------	---------------------------------

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Ritka:	Látásromlás
Nem ismert:	Akut zárt zugú glaucoma

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Ritka:	Szívrítmuszavarok
--------	-------------------

Érbetegségek és tünetek

Gyakori:	Orthostaticus hypotonia
----------	-------------------------

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon ritka:	Respiratorikus distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát)
---------------	---

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	Étvágycsökkenés, enyhe hányinger és hányás
Ritka:	Hasi diszkomfort, székrekedés, hasmenés
Nagyon ritka:	Pancreatitis

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Ritka:	Intrahepaticus cholestasis, sárgaság
--------	--------------------------------------

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori:	Urticaria és egyéb típusú kiütések
Ritka:	Fényérzékenységi reakciók
Nagyon ritka:	Cutan lupus erythematosus-szerű reakciók, cutan lupus erythematosus reaktiválódása, vasculitis necrotisans és toxicus epidermalis necrolysis
Nem ismert:	Erythema multiforme

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem ismert:	Izomgörcs
-------------	-----------

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert:	Renalis dysfunctio, akut veseelégtelenség
-------------	---

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Gyakori:	Impotencia
----------	------------

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem ismert:	Gyengeség, láz
-------------	----------------

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori:	Koleszterin- és trigliceridszintek emelkedése
Ritka:	Glycosuria

4.9 Túladagolás

Nem állnak rendelkezésre a Primeo HCT túladagolásának kezelésével kapcsolatos információk. Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

A hidroklorotiazid túladagolás a fokozott diurézisből eredő elektrolitvesztéssel (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei a hányinger és az aluszékonyosság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy felerősíthet a digitálisz glikozidok vagy egyes antiaritmiás gyógyszerek egyidejű alkalmazásával összefüggően szívritmuszavarokat. Tünetekkel kísért hipotónia kialakulása esetén szupportív kezelést kell kezdeni.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance < 2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Renin inhibitor (aliszkiren) kombináció diuretikummal (hidroklorotiazid), ATC kód: C09XA52

A Primeo HCT az esszenciális hipertóniás betegeknél a vérnyomáscsökkentés érdekében két vérnyomáscsökkentő vegyületet kombinál: az aliszkiren a direkt renin inhibitorok osztályába, a hidroklorotiazid a tiazid diuretikumok osztályába tartozik. Ezeknek az egymás hatásmechanizmusait kiegészítő vegyületeknek a kombinációja additív vérnyomáscsökkentő hatást biztosít, és nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint bármelyik összetevő önmagában.

Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb szerek (angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok [ACE-gátlók] és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegeknél körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő szerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatások klinikai vonatkozása.

Hipertóniás betegeknél az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs-/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt.

Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés (12 hónap) alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól.

Vannak kombinált kezeléssel végzett vizsgálatok, amikor az aliszkirent a vízhajtó hidroklorotiazidhoz, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinhez, valamint a béta-blokkoló atenololhoz adták. Ezek a kombinációk hatásosak és jól tolerálhatók voltak.

Az aliszikiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszikirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid- (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszikiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszikiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszikiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszikiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, idős (≥ 65 éves) és nagyon idős (30% ≥ 75 éves) betegnél az aliszikiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adaga statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszikiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszikirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hipotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. A kezelés felállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 820, iszkémiás balkamra diszfunkcióban szenvedő beteg bevonásával végzett, 36 hétig tartó vizsgálatban a háttérkezeléshez adott aliszikiren mellett a balkamra végszisztolés térfogatával mért ventricularis remodelingben nem mutattak ki változást a placebohoz képest.

A cardiovascularis halál, a szívelégtelenség miatt szükségessé váló hospitalizáció, az ismétlődő szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatti újraélesztés kombinált aránya hasonló volt az aliszikiren- és a placebo-csoportban. Az aliszikirent kapó betegeknél azonban szignifikánsan magasabb volt a hyperkalaemia, a hipotónia és a renalis diszfunkció aránya a placebo-csoportéhoz képest.

Az aliszikiren cardiovascularis és/vagy renalis kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy $\text{GFR} < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renalis szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszikirent hasonlították össze a placeboval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor vagy egy angiotenzin-receptor blokkolót tartalmazó hagyományos kezelést egészítettek ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszikiren alkalmazásából. Az előzetes vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárda 1,09 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95%-os konfidencia intervallum: 0,97, 1,22, 2-oldalas $p=0,17$). Emellett az aliszikirennél a placebohoz viszonyítva a súlyos nemkívánatos kimenetek magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték a renalis szövődmények (4,7% versus 3,3%), a hiperkalémia (36,9% versus 27,1%), a hipotónia (18,4% versus 14,6%) és a stroke (2,7% versus 2,0%) esetén. A nem-halálos kimenetelű stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Hidroklorotiazid

A tiazid diuretikumok elsődlegesen a vese disztális kanyarulat csatornáiban hatnak. Kimutatták, hogy a vesekéregben van egy nagy affinitású receptor, és ez a tiazid diuretikum elsődleges kötődési helye, itt gátolja a disztális kanyarulat csatornában zajló NaCl-transzportot. A tiazidok hatásmódja a Cl⁻ kötőhelyért történő versengés révén a Na⁺Cl⁻-szimporter (olyan ko-transzporter molekula, ami azonos irányba szállít két anyagot) gátlása, és ezáltal az elektrolit visszaszívási mechanizmus befolyásolása: közvetlenül a nátrium és a klorid kiválasztás megközelítőleg azonos mértékben történő növelésével, és indirekt módon ennek diuretikus hatásával csökkenti a plazmatérfogatot, ennek következtében növeli a plazma renin-aktivitást és az aldosteron-szekréciót, a vizelettel történő káliumvesztést, és fokozza a szérum káliumszint csökkenését.

Aliszkiren/hidroklorotiazid

A klinikai vizsgálatokban több mint 3900 hipertóniás beteg kapott naponta egyszer Sprimeo HCT-t.

A hipertóniás betegeknél a Sprimeo HCT napi egyszeri adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését biztosította, ami a teljes 24 órás dózis-intervallumban fennmaradt. A vérnyomáscsökkentő hatás nagyjából 1 héten belül megmutatkozik, és a maximális hatás rendszerint 4 héten belül látható. A vérnyomáscsökkentő hatás a hosszantartó kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, a nemtől, a testtömeg-indextől és az etnikai hovatartozástól. A kombináció egyetlen adagjának vérnyomáscsökkentő hatása 24 órán át fennmaradt. Az aliszkiren-kezelés abbahagyásakor (aliszkiren hidroklorotiazid hozzáadásával vagy anélkül) a vérnyomásnak a kiindulási értékre történő visszatérése fokozatos volt (3-4 hét), rebound hatásra utaló bizonyíték nélkül.

A Sprimeo HCT-t 2762 hipertóniás beteg bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték, akiknek a diasztolés vérnyomása ≥ 95 Hgmm és < 110 Hgmm volt (átlagos kiindulási vérnyomás 153,6/99,2 Hgmm). Ebben a vizsgálatban a Sprimeo HCT a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg dózisok között dózisfüggő 17,6/11,9 Hgmm – 21,2/14,3 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést okozott, a placebóval elért 7,5/6,9 Hgmm-rel szemben. Az ezekkel a kombinált dózisokkal elért nagyobb vérnyomáscsökkenés szintén lényegesen nagyobb volt, mint az, ami az aliszkiren és a hidroklorotiazid megfelelő dózisainak önmagában történő alkalmazásakor volt elérhető. Az aliszkiren és a hidroklorotiazid kombinációja semlegesítette a hidroklorotiazid okozta reaktív PRA-emelkedést.

Ha jelentősen emelkedett vérnyomású hipertóniás betegeknél adták (szisztolés vérnyomás ≥ 160 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm), a monoterápiás dózissal történő emelés nélkül a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg közötti dózisokban adott Sprimeo HCT lényegesen nagyobb arányban állította be a szisztolés/diasztolés vérnyomást ($< 140/90$ Hgmm), mint a megfelelő monoterápiák. Ebben a betegpopulációban a Sprimeo HCT a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg dózisok között dózisfüggő 20,6/12,4 Hgmm – 24,8/14,5 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést okozott, ami lényegesen jobb volt, mint a megfelelő monoterápiáké. A kombinált kezelés biztonságossága hasonló volt, mint a megfelelő monoterápiáké, a hipertónia súlyosságára, valamint a további kardiovaszkuláris kockázat meglétére vagy hiányára való tekintet nélkül. A kombinált kezelés mellett a hipotenzió és az azzal összefüggő nemkívánatos események nem gyakoriak voltak, előfordulási gyakoriságuk nem volt nagyobb az idős betegeknél.

Egy, a 300 mg aliszkiren-kezelésre randomizált, és nem megfelelő módon reagáló 880 betegen végzett vizsgálatban az aliszkiren/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg kombináció okozta 15,8/11,0 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenés lényegesen nagyobb volt, mint amit a 300 mg aliszkiren monoterápia idézett elő. Egy, a 25 mg hidroklorotiazid kezelésre randomizált, és nem megfelelő módon reagáló 722 betegen végzett vizsgálatban az aliszkiren/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg kombináció okozta 16,78/10,7 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenés lényegesen nagyobb volt, mint amit a 25 mg hidroklorotiazid monoterápia idézett elő.

Egy másik klinikai vizsgálatban a Primeo HCT hatásosságát és biztonságosságát is értékelték 489 olyan elhízott, hipertóniás betegnél, akik nem reagáltak a 25 mg hidroklorotiazid kezelésre (a kiindulási szisztolés/diasztolés vérnyomás 149,4/96,8 Hgmm). Ebben a nehezen kezelhető betegpopulációban a Primeo HCT 15,8/11,9 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést biztosított, az irbezartán/hidroklorotiazid okozta 15,4/11,3 Hgmm-es, az amlodipin/hidroklorotiazid okozta 13,6/10,3 Hgmm-es, valamint a hidroklorotiazid monoterápia okozta 8,6/7,9 Hgmm-es vérnyomáscsökkenéssel szemben, a hidroklorotiazid monoterápiához hasonló biztonságossággal.

Egy 183, randomizált, súlyos hipertóniás betegen (az ülő helyzetben mért átlagos diasztolés vérnyomás ≥ 105 és < 120 Hgmm) végzett vizsgálatban igazolták, hogy az aliszkiren-kezelés 25 mg hidroklorotiazid opcionális hozzáadásával biztonságosan és hatásosan csökkenti a vérnyomást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Aliszkiren

Felszívódás

Szájon át történő bevitelt követően az aliszkiren plazma csúskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a $C_{\max}$ -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

Megoszlás

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése közepes fokú (47-51%) és a koncentrációtól független.

Metabolizmus és elimináció

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (a szájon át alkalmazott radioaktív izotóppal jelölt adag visszanyerhetősége = 91%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

Linearitás

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével az aránynál kissé nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC $\sim 2,3$ -szoros, a $C_{\max}$ $\sim 2,6$ -szoros növekedését eredményezi. A dózisarányosságtól való eltérést felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

Hidroklorotiazid

Felszívódás

Egyetlen orális adag után a hidroklorotiazid felszívódása gyors ($T_{\max}$ kb. 2 óra). Az átlagos AUC emelkedése lineáris és a terápiás tartományban a dózissal arányos.

A táplálék hidroklorotiazid felszívódásra gyakorolt hatásának, ha van egyáltalán, kicsi a klinikai jelentősége. A hidroklorotiazid abszolút biohasznosulása per os alkalmazás esetén 70%.

Megoszlás

A látszólagos megoszlási térfogat 4-8 l/kg. A keringő hidroklorotiazid a szérumproteinekhez kötődik (40-70%), főként a szérumalbuminhoz. A hidroklorotiazid a plazmában észlelhető szint mintegy háromszorosának megfelelő szinten akkumulálódik még az erythrocytáiban.

Metabolizmus és elimináció

A hidroklorotiazid elsősorban változatlan vegyület formájában eliminálódik. A hidroklorotiazid a plazmából a terminális eliminációs fázisban átlagosan 6-15 órás felezési idővel eliminálódik. Ismételt adagolás mellett a hidroklorotiazid kinetikája nem változik, és napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció minimális. A felszívódott adag több mint 95%-a változatlan vegyület formájában a vizeletben választódik ki. A renális clearance passzív filtrációból és a renális tubulusokba történő aktív szekrécióból tevődik össze.

Aliszkiren/hidroklorotiazid

A Sprimeo HCT tabletta szájon át történő alkalmazását követően a medián plazma csúskoncentráció az aliszkiren esetén 1 órán belül, a hidroklorotiazid esetén 2,5 órán belül kialakul.

A Sprimeo HCT felszívódásának sebessége és mértéke azonos a külön-külön, monoterápiában adott aliszkiren és hidroklorotiazid biohasznosulásával. A táplálkozás hasonló hatását észlelték a Sprimeo HCT, mint az egyes monoterápiák esetén.

A betegekben észlelt jellemzők

Kimutatták, hogy a Sprimeo HCT nemtől, életkortól, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól függetlenül hatékony, naponta egyszer alkalmazandó vérnyomáscsökkentő, felnőtt betegek számára.

Az aliszkiren farmakokinetikája nem módosul jelentősen az enyhe-, közepes fokú májbetegségben szenvedő betegeknél. Ennek következtében az enyhe-, közepes fokú májbetegségben szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Sprimeo HCT kezdő adagját. Súlyos májbetegségben szenvedő betegek Sprimeo HCT-kezelésével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok. A Sprimeo HCT a súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az enyhe-, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Sprimeo HCT kezdő adagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Beszűkült veseműködés fennállása esetén a hidroklorotiazid átlagos plazma csúskoncentráció és AUC-értéke emelkedett, és a vizelettel történő kiválasztás sebessége csökkent. Az enyhe - közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél a hidroklorotiazid AUC 3-szoros emelkedését észlelték. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél az AUC 8-szoros emelkedését észlelték. A Sprimeo HCT az anuriában vagy a súlyos vesekárosodásban ($GFR < 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) szenvedő betegek esetén ellenjavallt és Sprimeo HCT ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a C_{max} 1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknél. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknél az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknél a betegeknél a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknél (lásd 4.4 pont).

A Sprimeo HCT kezdő adagjának módosítása idős betegeknél nem szükséges. Néhány adat arra utal, hogy a hidroklorotiazid szisztémás clearance-e mind az egészséges, mind a hypertóniás idős betegek esetén kisebb, mint az egészséges fiatal önkénteseknél.

Gyermekgyógyászati betegcsoport esetén farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az aliszkiirennel végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiirennel ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival. Egy, az aliszkiirennel patkányokon végzett 2 éves vizsgálatban és transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenomát és egy coecum-adenocarcinomát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Az aliszkiirennel nem rendelkezik semmilyen mutagén-, embryo-foetalis toxicitási vagy teratogenitási potenciállal. Patkányokban nem befolyásolta a fertilitást, a prenatális fejlődést és a posztnatális fejlődést.

A hidroklorotiazid embereken történő alkalmazását preklinikai vizsgálatok, köztük *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok és rágcslókon végzett reprodukív toxicitási és karcinogenitási vizsgálatok támasztják alá. A hidroklorotiaziddal kapcsolatban nagy mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, melyekre a megfelelő részekben utalás történik.

A 2 hetes és 13 hetes toxicitási vizsgálatokban megfigyelt eredmények egybehangzóak voltak a korábban az aliszkiirennel vagy a hidroklorotiazid monoterápia esetén megfigyelttel. Nem észleltek új vagy váratlan, a humán alkalmazás során jelentőséggel bíró eredményt. A 13 hetes toxicitási vizsgálatokban patkányoknál a mellékvese zona glomerulosájának fokozott celluláris vakuolizációját észlelték. Ezt hidroklorotiaziddal kezelt állatoknál tapasztalták, de nem észlelték olyan állatoknál, amelyek csak aliszkiirennel vagy vehiculumot kaptak. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezt az eltérést az aliszkiirennel/hidroklorotiazid kombináció fokozta volna, mivel ez minden állatnál csak minimális súlyossági fokban volt észlelhető.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Laktóz-monohidrát
Búzakeményítő
Povidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Talkum

Bevonat:

Talkum
Hípromellóz
Makrogol
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

24 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PA/Alu/PVC – Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomag 7, 14, 28, 30, 50 vagy 56 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás 90, 98 vagy 280 tablettát tartalmaz.

PVC/poliklorotrifluoroetilén (PCTFE) – Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomag 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 vagy 98 tablettát tartalmaz.

Az egységcsomag (adagonként perforált buborékfólia) 56 × 1 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás 280 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás (adagonként perforált buborékfólia) 98 × 1 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/021-040

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2011.06.23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Segédanyagok: 25 mg laktóz-monohidrát és 24,5 mg búzakeményítő filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Lilásfehér, bikonvex, ovális filmtabletta, az egyik oldalon „CVI”, a másikon „NVR” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése felnőtteknél.

A Sprimeo HCT olyan betegeknél javallt, akiknek a vérnyomása aliszkiren vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem állítható be megfelelően.

A Sprimeo HCT helyettesítő kezelésként javallt olyan betegeknél, akik a kombinációban lévő dózissal azonos dózisban egyidejűleg adott aliszkirennel és hidroklorotiaziddal megfelelően vannak beállítva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Sprimeo HCT ajánlott adagja napi egy tablettát. A Sprimeo HCT-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani a Sprimeo HCT bevitelével egyidőben.

A vérnyomáscsökkentő hatás túlnyomóan 1 héten belül manifesztálódik, és a maximális hatás általában 4 héten belül észlelhető.

Adagolás az aliszkiren vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem megfelelően beállított betegeknél

A fix kombinációra történő csere előtt ajánlott lehet a mindkét összetevővel elvégzett, egyénre szabott dózisztitrálás. A klinikailag arra alkalmas esetben a monoterápiáról fix kombinációra történő közvetlen átváltás mérlegelhető.

A Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg olyan betegeknél adható, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg aliszkirennel vagy 12,5 mg hidroklorotiaziddal, illetve a Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg-mal nincs megfelelően beállítva.

Ha a vérnyomást 2-4 hetes kezelés után sem sikerül beállítani, akkor a Sprimeo HCT adagja legfeljebb napi 300 mg/25 mg-ig emelhető. Az adagot egyénre szabottan kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

Adagolás helyettesítő kezelés esetén

Az aliszkirent és hidroklorotiazidot külön tablettákban kapó beteg kényelme érdekében váltani lehet az összetevőket ugyanabban az adagban tartalmazó fix kombinációjú Sprimeo HCT-re.

Beszűkült vesefunkció

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében – legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű –, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT alkalmazása az anuriás betegeknél és a súlyos vesekárosodásban (glomerulus filtrációs ráta [GFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Sprimeo HCT angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) vagy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Beszűkült májfunkció

Az enyhe-, közepesen súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú betegek esetében nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 5.2 pont). A Sprimeo HCT alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Idős betegek (65 év felett)

Idős betegek esetében az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

Gyermekgyógyászati betegek

A Sprimeo HCT nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával (lásd 6.1 pont) vagy egyéb szulfonamid-származékú hatóanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Anuria.
- Súlyos vesekárosodás (GFR < 30 ml/perc/1,73 m²).
- Refrakter hypokalaemia, hyponatraemia, hypercalcaemia és tüneteket okozó hyperuricaemia.
- Súlyos májkárosodás.
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itraconazollal, valamint egyéb erős P-glikoprotein inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádja

Az arra érzékeny egyéneknél hipotóniáról, ájulásról, stroke-ról, hiperkalémiáról, valamint a vesefunkcióban bekövetkező változásokról (az akut veseelégtelenséget is beleértve) számoltak be, különösen az erre a rendszerre ható gyógyszerek kombinálásakor (lásd 5.1 pont). Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek az aliszkiren és egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy egy angiotenzin II-receptor blokkoló (ARB) kombinációjával történő kettős blokádja nem javasolt.

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szívelégtelenség

Az aliszkirent óvatosan kell alkalmazni súlyos pangásos szívelégtelenségben (NYHA III-IV. funkcionális stádium) szenvedő betegek esetében. A korlátozott klinikai hatásossági és biztonságossági adatok miatt a Sprimeo HCT-t a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Angioödéma

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb szerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha angioödéma alakul ki, akkor a Sprimeo HCT szedését azonnal abba kell hagyni, és a panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig megfelelő kezeléssel és ellenőrzéssel kell gondoskodni. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

Nátrium- és/vagy volumenhiányos betegek

A nátrium- és/vagy volumenhiányos betegeknél, például olyanoknál, akik nagy dózisú diuretikumokat kapnak, a Sprimeo HCT-kezelés elkezdése után tünetekkel járó hypotonia léphet fel. A Sprimeo HCT-t minden, már fennálló nátrium- és/vagy volumenhiány korrigálása után szabad csak alkalmazni.

Az elektrolit-egyensúly felborulása

A Sprimeo HCT-kezelést csak a hypokalaemia és minden, egyidejűleg fennálló hypomagnesaemia korrekciója után szabad elkezdni. A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hypokalaemiát válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hypokalaemiát. A tiazid diuretikumokat óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek fokozott káliumvesztéssel járó betegségük van, mint amilyen a sóvesztő nephropathia vagy a prerenális (kardiogén eredetű) vesefunkció-károsodás. Ha a hidroklorotiazid-kezelés alatt hypokalaemia alakul ki, akkor a Sprimeo HCT adását a kálium egyensúly stabil helyreállításáig abba kell hagyni. Bár a tiazid-diuretikumok alkalmazása mellett hypokalaemia alakulhat ki, az egyidejű aliszkiren-kezelés csökkentheti a diuretikum-indukálta hypokalaemiát. A hypokalaemia kockázata nagyobb a májcirrózisos betegeknél, a heves diurézist tapasztaló betegeknél, azoknál a betegeknél, akiknél a per os elektrolit-bevitel nem megfelelő és azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg kortikoszteroid- vagy adrenokortikotrop-hormon (ACTH) -kezelést kapnak (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Ezzel szemben a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ACE-gátlókkal vagy ARB-vel történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pont).

A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hyponatraemiát és hypochloraemiás alkalosist válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hyponatraemiát. Neurológiai tünetekkel (hányinger, progresszív dezorientáció, apathia) járó hyponatraemiát észlelték. A hidroklorotiazid-kezelést csak a már meglévő hyponatraemia korrekciója után szabad elkezdni. A Sprimeo HCT-kezelés alatt súlyos vagy gyorsan kialakuló hyponatraemia esetén a kezelést a nátriumszint rendeződéséig abba kell hagyni.

Nincs arra bizonyíték, hogy a Sprimeo HCT csökkentené vagy megelőzné a diuretikum-indukálta hyponatraemiát. A klorid-hiány rendszerint enyhe, és általában nem igényel kezelést.

Minden, tiazid diuretikumot kapó betegnél rendszeres időközönként ellenőrizni kell az elektrolitok, különösen a kálium, nátrium és magnézium egyensúlyzavarát.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszere zavart nélkül is a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Sprimeo HCT ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Sprimeo HCT adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Beszűkült vesefunkció és vesetranszplantáció

A tiazid diuretikumok a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél azotaemiát válthatnak ki. Ha a Sprimeo HCT-t beszűkült veseműködésű betegeknél alkalmazzák, akkor a szérumban az elektrolitok, köztük a kálium-, valamint a kreatinin- és húgysav szérumszintjének rendszeres időközönkénti ellenőrzése javasolt. A Sprimeo HCT a súlyosan beszűkült veseműködésű vagy az anuriás betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Enyhe-, közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegeknél ($GFR \geq 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) nincs szükség az adag módosítására.

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegek esetén nincs a Sprimeo HCT alkalmazásával összefüggő tapasztalat.

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkiren alkalmazásakor is óvatosságra van szükség olyan betegek kezelésekor, akik veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségben, például hipovolémiában (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb. miatt), szívbetegségben, májbetegségben, diabetes mellitusban vagy vesebetegségben szenvednek. Az aliszkiren és az ACE-gátlók vagy ARB-k egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknek (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegek esetében beszámoltak akut veseelégtelenségről, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen jele fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

Beszűkült májfunkció

A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni a károsodott májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknek, mivel a folyadék- és elektrolit-egyensúly minor eltérései májkómát válthatnak ki. Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknek nincs szükség a kezdő adag módosítására. Nem áll rendelkezésre adat a Sprimeo HCT alkalmazásáról súlyosan beszűkült májfunkciójú betegeknek. A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT alkalmazása a súlyosan beszűkült májfunkciójú betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegeknek nincs klinikai tapasztalat a Sprimeo HCT-vel.

Közepes erősségű P-gp inhibitorok

300 mg aliszkiren és 200 mg ketokonazol vagy 240 mg verapamil egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent közepes erősségű P-gp inhibitorokkal, pl. ketokonazzal vagy verapamillal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknek.

A veseartéria szűkülete és renovascularis hypertonia

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok a Sprimeo HCT alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás (beleértve az akut veseelégtelenséget) kockázata, ha a veseartéria szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért óvatosság szükséges ezen betegek esetében. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

Systemás lupus erythematosus

Beszámoltak arról, hogy a többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is súlyosbíthatja vagy aktíváhatja a systemás lupus erythematosust.

Metabolikus és endokrin hatások

A többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is megváltoztathatja a glükóz toleranciát és növelheti a szérum koleszterin-, triglicerid- és húgysavszintjét. Diabetikus betegeknek szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikum adagjának módosítására. A Sprimeo HCT ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT tünetekkel járó hyperuricaemiában ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A hidroklorotiazid a csökkent húgysav-clearance miatt emelheti a szérum húgysavszintet, és hyperuricaemiát okozhat vagy súlyosbíthatja azt, valamint az arra fogékony betegeknek köszvényt válthat ki.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszerezavar nélkül is a szérumban kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Sprimeo HCT ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Sprimeo HCT adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Fényérzékenység

A tiazid diuretikumok adása mellett fényérzékenységi reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha a Sprimeo HCT-kezelés alatt fényérzékenységi reakció alakul ki, akkor a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum adása ismét szükségesnek tűnik, akkor a napnak vagy a mesterséges UV-A sugaraknak kitett területek védelme javasolt.

Akut zárt zugú glaucoma

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami akut átmeneti myopiát és zárt zugú glaucomát okozó idioszinkráziás reakcióval hoztak összefüggésbe. A tünetek közé tartozik a látásélesség csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon – heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a lehető leggyorsabban történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhat az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

Általános információk

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Sprimeo HCT-kezelést meg kell szakítani.

Mint minden vérnyomáscsökkentő szer esetén, az ischaemiás cardiopathiás vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél a vérnyomás túlzott csökkenése myocardialis infarctust vagy stroke-ot okozhat.

Hidroklorotiazidra adott túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, bár nagyobb a valószínűsége az allergiás és az asztmás betegeknél.

Segédanyagok

A Sprimeo HCT laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Sprimeo HCT búzakeményítőt tartalmaz. Cöliákia (lisztérzékenység) esetén szedhető, de búza-allergiában (nem azonos a cöliákiával) szenvedő beteg esetében nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Sprimeo HCT gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozó információk

A szérumb káliumszintre ható gyógyszerek: A hidroklorotiazid káliumszint-csökkentő hatását az aliszkiren kálium-megtakarító hatása csökkenti. Azonban a hidroklorotiazidnak ezt, a szérumb káliumszintre gyakorolt hatását egyéb, káliumcsökkenéssel és hypokalaemiával járó gyógyszerek (pl. egyéb kaliuretikus vízhajtók, kortikoszteroidok, laxatívumok, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, szalicilsav-származékok) várhatóan potenciózzák. Ezzel szemben a RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérumb káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérumb káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérumb káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

A szérumb káliumszint-zavarok által befolyásolt gyógyszerek: A szérumb káliumszint időszakos ellenőrzése javallt, ha a Sprimeo HCT-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekre hatással vannak a szérumb káliumszint-zavarok (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmiás szerek).

Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 inhibitorokat (COX-2 gátlók), acetilszalicilsavat és a nem szelektív NSAID készítményeket: Egyéb, a renin-angiotenzin rendszerre ható szerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Az NSAID-ok a hidroklorotiazid diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatását is csökkenthetik.

Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren és hidroklorotiazid a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget, ami rendszerint reverzibilis. Ezért a Sprimeo HCT és egy NSAID együttes alkalmazása elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

Egyéb vérnyomáscsökkentő szerek: A Sprimeo HCT vérnyomáscsökkentő hatása egyéb vérnyomáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásával növekedhet.

Az aliszkiren gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozó kiegészítő információk

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban többek között az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazon, allopurinol, izosorbid-5-mononitrát, digoxin, metformin, amlodipin, atorvasztatin, cimetidin és hidroklorotiazid. Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem mutattak ki. Végül is nem szükséges sem az aliszkiren, sem az egyéb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek dózisának módosítása.

P-glikoprotein interakciók: Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) a fő efflux-rendszer, ami közreműködik az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában. Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár ezt nem vizsgálták az aliszkiren esetében, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is kontrollálja és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölsönhatások lehetősége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

Erős P-gp inhibitorok: Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren $C_{\max}$ -át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét mintegy 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itraconazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, $C_{\max}$ -át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Közepes erősségű P-gp inhibitorok: A ketokonazol (200 mg) vagy a verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisának kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok: Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) egyensúlyi állapotú AUC-je és $C_{\max}$ -a 50%-kal megemelkedett.

Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok: A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a grépfrútléval kialakuló kölcsönhatást).

Grépfrútlé: A grépfrútlé aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és $C_{\max}$ -értékének csökkenését eredményezte. 150 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a grépfrútlé gátolja a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Sprimeo HCT bevitelével egyidőben nem szabad grépfrútlévet fogyasztani.

Furoszemid: Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű alkalmazása esetén a furoszemid AUC-értéke 28%-kal, $C_{\max}$ -értéke 49%-kal csökkent. Ennek megfelelően, volumen-túlterheléssel járó klinikai állapotokban a furoszemid-kezelés megkezdésekor, illetve az adag módosításakor a szubterápiás dózisban történő alkalmazás elkerülése érdekében a gyógyszer hatásainak ellenőrzése javasolt.

Warfarin: Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

Táplálkozási kölcsönhatások: A magas zsírtartalmú ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását.

A hidroklorotiazid kölcsönhatásokra vonatkozó további információk

Egyidejűleg alkalmazva az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Lítium: A tiazidok csökkentik a lítium renális clearance-ét, ezért a lítium-toxicitás kockázata a hidroklorotiazid mellett növekedhet. A lítium és a hidroklorotiazid együttes adása nem javasolt. Ha ez a kombináció elkerülhetetlennek mutatkozik, akkor az együttes alkalmazás ideje alatt a szérumban a lítiumszint gondos monitorozása javasolt.

Gyógyszerek, melyek torsades de pointes-t képesek indukálni: A hypokalaemia veszélye miatt a hidroklorotiazidot óvatosan kell az olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazni, amelyek *torsades de pointes*-t képesek előidézni, különösen az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel és bizonyos antipszichotikumokkal.

A szérumban a nátriumszintet befolyásoló gyógyszerek: A vízhajtók hyponatraemiás hatását felerősítheti az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint például az antidepresszánsok, antipszichotikumok, antiepileptikumok, stb. Ezeknek a gyógyszereknek a hosszan tartó alkalmazásakor elővigyázatosság javallt.

Presszoraminok (pl. noradrenalin, adrenalin): A hidroklorotiazid csökkentheti a presszoraminokra, például a noradrenalinra adott választ. Ennek a hatásnak a klinikai jelentősége bizonytalan, és nem elegendő ahhoz, hogy eleve kizárja ezek alkalmazását.

Digoxin vagy egyéb digitális glikozidok: Nemkívánatos hatásként tiazid hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát okozhat, ami kedvez a digitális indukálta kardialis arrhythmia kialakulásának.

D-vitamin és kalciumsók: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid D-vitaminnal vagy kalcium sókkal történő együttes alkalmazása elősegítheti a szérumban a kalciumszint emelkedését. A tiazid-típusú diuretikumok egyidejű alkalmazása a hypercalcaemiára predispózált betegeknél (pl. hyperparathyreosis, malignitás vagy D-vitamin medulláris állapotok) a tubuláris kalcium-reabszorpció növelésével hypercalcaemiához vezethet.

Antidiabetikus szerek (pl. inzulin és az orális antidiabetikumok): A tiazidok megváltoztathatják a glükóz toleranciát (lásd 4.4 pont). Az antidiabetikus gyógyszer dózisának módosítása lehet szükséges. A metformint óvatosan kell alkalmazni a hidroklorotiazid-kezelés mellett néha előforduló funkcionális veseelégtelenség okozta laktát-acidózis kockázata miatt.

Béta-blokkolók és diazoxid: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid béta-blokkolókkal történő együttes alkalmazása növelheti a hyperglykaemia kockázatát. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid fokozhatja a diazoxid hyperglykaemiás hatását.

A köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek: Az uricosuriás gyógyszerek adagjának módosítása válhat szükségessé, mivel a hidroklorotiazid emelheti a szérumban a húgysavszintet. A probenecid vagy a szulfipirazon adagjának emelése válhat szükségessé. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid együttes alkalmazása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók előfordulási gyakoriságát.

Antikolinerg szerek és a gyomor motilitására ható egyéb gyógyszerek: Az antikolinerg szerek (pl. atropin, biperiden) – nyilvánvalóan a tápcsatorna motilitásának és a gyomorürülés sebességének csökkentése révén – növelhetik a tiazid-típusú diuretikumok biohasznosulását. Ezzel szemben a prokinetikus hatóanyagok, például a ciszaprid várhatóan csökkenthetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását.

Amantadin: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid növelhetik az amantadin okozta mellékhatások kockázatát.

Ioncsereelő gyanták: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid felszívódását csökkenti a kolesztiramin vagy a kolesztipol. Ez a tiazid diuretikumok szubterápiás hatását eredményezheti. Ezért a kölcsönhatások lehetőség szerinti minimalizálása érdekében a hidroklorotiazid és a gyanta adásának szétválasztása javasolt, például a hidroklorotiazidot legalább 4 órával a gyanták adása előtt vagy azt követően 4-6 órával kell alkalmazni.

Cytotoxikus szerek: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid csökkenthetik a cytotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) kiválasztódását, és potenciózhatják azok myelosuppressiv hatásait.

Nem depolarizáló harántcsíkoltizom-relaxánsok: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid potenciózhatják a harántcsíkoltizom-relaxánsok, mint például a kuráre-származékok hatásait.

Alkohol, barbiturátok vagy narkotikumok: A tiazid diuretikumok olyan hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazása, amelyeknek szintén vérnyomáscsökkentő hatásuk van (pl. csökkentik a központi idegrendszeri szimpatikus aktivitást vagy direkt vasodilatátorok), potenciálhatja az orthostaticus hypotóniát.

Metildopa: Elvétve előforduló haemolyticus anaemiáról számoltak be a hidroklorotiazid és a metildopa egyidejű alkalmazásakor.

Jódtartalmú kontrasztanyagok: Diuretikum által kiváltott dehidratáció esetén fokozott a heveny veseelégtelenség kockázata, főként jódkészítmények nagy dózisa esetén. A betegeket ezek alkalmazása előtt rehidrálni kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a RAAS-ra ható egyéb vegyületek második és harmadik trimeszterben történő alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. A hidroklorotiazid terhesség, és különösen az első trimeszter alatt történő alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek hiányosak.

A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második- és harmadik trimeszter alatt történő alkalmazása ronthatja a foeto-placentáris perfúziót, és olyan foetalis és neonatalis hatásokat idézhet elő, mint például az icterus, az elektrolit-egyensúly felborulása és thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem használható gestációs oedema, gestációs hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mivel az a plazmavolumen csökkenés és a placentalis hypoperfusio kockázatával járna, a betegség kezelésére gyakorolt jótékony hatások nélkül.

A hidroklorotiazid nem használható essentialis hypertonia kezelésére várandós nőknél, kivéve azon ritka eseteket, amikor az alternatív kezelés bevezetése nem megoldható.

Ezzel a kombinációval nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat, ezért a Sprimeo HCT-t nem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, illetve olyan nők esetében, akik terhességet terveznek, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont). A tervezett terhesség előtt megfelelő alternatív kezelésre kell váltani. Amennyiben a kezelés ideje alatt mutatják ki a terhességet, amint lehet, a Sprimeo HCT-kezelést meg kell szakítani.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az emberi anyatejbe. A tiazidok nagy dózisa intenzív diurézist okozva gátolhatja a tejtermelést.

A Sprimeo HCT alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt. Ha a szoptatás alatt Sprimeo HCT-t alkalmaznak, akkor a dózist a lehető legalacsonyabban kell tartani.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Nem valószínű, hogy a Sprimeo HCT befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy minden vérnyomáscsökkentő kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Aliszkiren/hidroklorotiazid kombináció

A Sprimeo HCT biztonságosságát 9 klinikai vizsgálatban, több mint 3900 betegen értékelték, köztük több mint 700-at 6 hónapon és 190-et 1 éven keresztül kezeltek. A mellékhatások előfordulási gyakorisága nem függött össze a nemmel, az életkorral, a testtömeg-index-szel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. A legfeljebb 300 mg/25 mg dózsig Sprimeo HCT-vel végzett kezelés esetén a nemkívánatos hatások összesített előfordulási gyakorisága a placebo esetén észlelthez hasonló volt. A mellékhatások általában enyhék és átmeneti jellegűek voltak, és csak ritkán tették szükségessé a kezelés abbahagyását. A Sprimeo HCT alkalmazása esetén észlelt leggyakoribb gyógyszer-mellékhatás a hasmenés volt. A Sprimeo HCT egyes összetevőinek (aliszkiren és hidroklorotiazid) valamelyikével korábban jelentett és a megfelelő bekezdésekben felsorolt mellékhatások a Sprimeo HCT mellett is előfordulhatnak.

Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés

Hasmenés: A hasmenés az aliszkiren dózisfüggő mellékhatása. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Sprimeo HCT-vel kezelt betegeknél a hasmenés előfordulási gyakorisága 1,3% volt, míg az aliszkirennel kezeltéknél 1,4% vagy a hidroklorotiaziddal kezeltéknél 1,9% volt.

Szérum kálium: Egy nagy, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban az aliszkiren (150 mg vagy 300 mg) és a hidroklorotiazid (12,5 mg vagy 25 mg) szérum káliumra gyakorolt ellentétes hatása sok betegnél megközelítőleg kiegyenlítette egymást. Más betegeknél az egyik vagy a másik hatás lehet domináns. Az elektrolit-egyensúly esetleges felborulásának kimutatása érdekében a veszélyeztetett betegeknél a szérum káliumszintet megfelelő időszakonként meg kell határozni (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk

Az egyes összetevők valamelyikével kapcsolatban korábban jelentett egyéb mellékhatások a Sprimeo HCT esetén is előfordulhatnak, még akkor is, ha azt a klinikai vizsgálatok során nem észlelték.

Aliszkiren

A legfeljebb 300 mg dózissal aliszkirennel végzett kezelés esetén a mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága a placebo esetén észlelthez hasonló volt. A nemkívánatos hatások általában enyhék és átmenetiek voltak, és csak ritkán igényelték a kezelés megszakítását. A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

Az aliszkiren ismert gyógyszer-mellékhatásait az alábbi táblázat mutatja be, a fix kombináció esetén fent ismertetett megállapodás szerint.

Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hipotónia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Túlérzékenységi reakciók
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Kiütés, a bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és a szájnyálkahártya reakciókat
Ritka:	Angioödéma
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Heveny veseelégtelenség, beszűkült veseműködés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Perifériás ödéma
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori:	Hiperkalémia
Ritka:	Hemoglobinszint csökkenés, hematokrit-csökkenés
Ritka:	A vér kreatininszintjének emelkedése

Aliszkiren-kezelés során előfordult angioödéma és túlérzékenységi reakció. A kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnézisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról is beszámoltak.

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

Hemoglobin és hematokrit: Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerek, így pl. ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

Szérum kálium: Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont). Perifériás ödémáról, a vér kreatininszintjének emelkedéséről és a bőrt érintő súlyos mellékhatásokról (SCAR) – beleértve a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és a szájnyálkahártya reakciókat – szintén beszámoltak.

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazidot sok éve széles körben rendelik, gyakran nagyobb adagokban, mint amik a Sprimeo HCT-ben vannak. Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tiazid diuretikum monoterápiával, köztük a hidroklorotiaziddal kezelt betegeknél:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Thrombocytopenia, néha purpurával
Nagyon ritka:	Agranulocytosis, csontvelő depresszió, haemolyticus anaemia, leukopenia
Nem ismert:	Anaemia aplastica

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon ritka:	Túlérzékenység
---------------	----------------

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	Hypokalaemia
Gyakori:	Hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia
Ritka:	Hypercalcaemia, hyperglykaemia, a diabeteses anyagcsere-statusz romlása
Nagyon ritka:	Hypochloraemiás alkalosis

Pszichiátriai kórképek

Ritka:	Depresszió, alvászavarok
--------	--------------------------

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Szédülés, fejfájás, paresztézia
--------	---------------------------------

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Ritka:	Látásromlás
Nem ismert:	Akut zárt zugú glaucoma

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Ritka:	Szívrítmuszavarok
--------	-------------------

Érbetegségek és tünetek

Gyakori:	Orthostaticus hypotonia
----------	-------------------------

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon ritka:	Respiratorikus distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát)
---------------	---

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	Étvágycsökkenés, enyhe hányinger és hányás
Ritka:	Hasi diszkomfort, székrekedés, hasmenés
Nagyon ritka:	Pancreatitis

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Ritka:	Intrahepaticus cholestasis, sárgaság
--------	--------------------------------------

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori:	Urticaria és egyéb típusú kiütések
Ritka:	Fényérzékenységi reakciók
Nagyon ritka:	Cutan lupus erythematosus-szerű reakciók, cutan lupus erythematosus reaktiválódása, vasculitis necrotisans és toxicus epidermalis necrolysis
Nem ismert:	Erythema multiforme

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem ismert:	Izomgörcs
-------------	-----------

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert:	Renalis dysfunctio, akut veseelégtelenség
-------------	---

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Gyakori:	Impotencia
----------	------------

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem ismert:	Gyengeség, láz
-------------	----------------

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori:	Koleszterin- és trigliceridszintek emelkedése
Ritka:	Glycosuria

4.9 Túladagolás

Nem állnak rendelkezésre a Primeo HCT túladagolásának kezelésével kapcsolatos információk. Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

A hidroklorotiazid túladagolás a fokozott diurézisből eredő elektrolitvesztéssel (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei a hányinger és az aluszékonyosság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy felerősíthet a digitálisz glikozidok vagy egyes antiaritmiás gyógyszerek egyidejű alkalmazásával összefüggően szívritmuszavarokat. Tünetekkel kísért hipotónia kialakulása esetén szupportív kezelést kell kezdeni.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance < 2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Renin inhibitor (aliszkiren) kombináció diuretikummal (hidroklorotiazid), ATC kód: C09XA52

A Primeo HCT az esszenciális hipertóniás betegeknél a vérnyomáscsökkentés érdekében két vérnyomáscsökkentő vegyületet kombinál: az aliszkiren a direkt renin inhibitorok osztályába, a hidroklorotiazid a tiazid diuretikumok osztályába tartozik. Ezeknek az egymás hatásmechanizmusait kiegészítő vegyületeknek a kombinációja additív vérnyomáscsökkentő hatást biztosít, és nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint bármelyik összetevő önmagában.

Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb szerek (angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok [ACE-gátlók] és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegeknél körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő szerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatások klinikai vonatkozása.

Hipertóniás betegeknél az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dóziszfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs-/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt.

Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés (12 hónap) alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól.

Vannak kombinált kezeléssel végzett vizsgálatok, amikor az aliszkirent a vízhajtó hidroklorotiazidhoz, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinhez, valamint a béta-blokkoló atenololhoz adták. Ezek a kombinációk hatásosak és jól tolerálhatók voltak.

Az aliszikiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszikirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid- (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszikiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszikiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszikiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszikiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, idős (≥ 65 éves) és nagyon idős (30% ≥ 75 éves) betegnél az aliszikiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszikiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszikirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hipotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. A kezelés beállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 820, iszkémiás balkamra diszfunkcióban szenvedő beteg bevonásával végzett, 36 hétig tartó vizsgálatban a háttérkezeléshez adott aliszikiren mellett a balkamra végszisztolés térfogatával mért ventricularis remodelingben nem mutattak ki változást a placebohoz képest.

A cardiovascularis halál, a szívelégtelenség miatt szükségessé váló hospitalizáció, az ismétlődő szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatti újraélesztés kombinált aránya hasonló volt az aliszikiren- és a placebo-csoportban. Az aliszikirent kapó betegeknél azonban szignifikánsan magasabb volt a hyperkalaemia, a hipotónia és a renalis diszfunkció aránya a placebo-csoportéhoz képest.

Az aliszikiren cardiovascularis és/vagy renalis kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy GFR < 60 ml/perc/1,73 m² által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renalis szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszikirent hasonlították össze a placeboval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor vagy egy angiotenzin-receptor blokkolót tartalmazó hagyományos kezelést egészítettek ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszikiren alkalmazásából. Az előzetes vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárda 1,09 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95%-os konfidencia intervallum: 0,97, 1,22, 2-oldalas $p=0,17$). Emellett az aliszikirennél a placebohoz viszonyítva a súlyos nemkívánatos kimenetek magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték a renalis szövődmények (4,7% versus 3,3%), a hiperkalémia (36,9% versus 27,1%), a hipotónia (18,4% versus 14,6%) és a stroke (2,7% versus 2,0%) esetén. A nem-halálos kimenetelű stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Hidroklorotiazid

A tiazid diuretikumok elsődlegesen a vese disztális kanyarulat csatornáiban hatnak. Kimutatták, hogy a vesekéregben van egy nagy affinitású receptor, és ez a tiazid diuretikum elsődleges kötődési helye, itt gátolja a disztális kanyarulat csatornában zajló NaCl-transzportot. A tiazidok hatásmódja a Cl⁻ kötőhelyért történő versengés révén a Na⁺Cl⁻-szimporter (olyan ko-transzporter molekula, ami azonos irányba szállít két anyagot) gátlása, és ezáltal az elektrolit visszaszívási mechanizmus befolyásolása: közvetlenül a nátrium és a klorid kiválasztás megközelítőleg azonos mértékben történő növelésével, és indirekt módon ennek diuretikus hatásával csökkenti a plazmatérfogatot, ennek következtében növeli a plazma renin-aktivitást és az aldosteron-szekréciót, a vizelettel történő káliumvesztést, és fokozza a szérum káliumszint csökkenését.

Aliszkiren/hidroklorotiazid

A klinikai vizsgálatokban több mint 3900 hipertóniás beteg kapott naponta egyszer Sprimeo HCT-t.

A hipertóniás betegeknél a Sprimeo HCT napi egyszeri adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését biztosította, ami a teljes 24 órás dózis-intervallumban fennmaradt. A vérnyomáscsökkentő hatás nagyjából 1 héten belül megmutatkozik, és a maximális hatás rendszerint 4 héten belül látható. A vérnyomáscsökkentő hatás a hosszantartó kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, a nemtől, a testtömeg-indextől és az etnikai hovatartozástól. A kombináció egyetlen adagjának vérnyomáscsökkentő hatása 24 órán át fennmaradt. Az aliszkiren-kezelés abbahagyásakor (aliszkiren hidroklorotiazid hozzáadásával vagy anélkül) a vérnyomásnak a kiindulási értékre történő visszatérése fokozatos volt (3-4 hét), rebound hatásra utaló bizonyíték nélkül.

A Sprimeo HCT-t 2762 hipertóniás beteg bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték, akiknek a diasztolés vérnyomása ≥ 95 Hgmm és < 110 Hgmm volt (átlagos kiindulási vérnyomás 153,6/99,2 Hgmm). Ebben a vizsgálatban a Sprimeo HCT a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg dózisok között dózisfüggő 17,6/11,9 Hgmm – 21,2/14,3 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést okozott, a placebóval elért 7,5/6,9 Hgmm-rel szemben. Az ezekkel a kombinált dózisokkal elért nagyobb vérnyomáscsökkenés szintén lényegesen nagyobb volt, mint az, ami az aliszkiren és a hidroklorotiazid megfelelő dózisainak önmagában történő alkalmazásakor volt elérhető. Az aliszkiren és a hidroklorotiazid kombinációja semlegesítette a hidroklorotiazid okozta reaktív PRA-emelkedést.

Ha jelentősen emelkedett vérnyomású hipertóniás betegeknél adták (szisztolés vérnyomás ≥ 160 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm), a monoterápiás dózissal történő emelés nélkül a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg közötti dózisokban adott Sprimeo HCT lényegesen nagyobb arányban állította be a szisztolés/diasztolés vérnyomást ($< 140/90$ Hgmm), mint a megfelelő monoterápiák. Ebben a betegpopulációban a Sprimeo HCT a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg dózisok között dózisfüggő 20,6/12,4 Hgmm – 24,8/14,5 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést okozott, ami lényegesen jobb volt, mint a megfelelő monoterápiáké. A kombinált kezelés biztonságossága hasonló volt, mint a megfelelő monoterápiáké, a hipertónia súlyosságára, valamint a további kardiovaszkuláris kockázat meglétére vagy hiányára való tekintet nélkül. A kombinált kezelés mellett a hipotenzió és az azzal összefüggő nemkívánatos események nem gyakoriak voltak, előfordulási gyakoriságuk nem volt nagyobb az idős betegeknél.

Egy, a 300 mg aliszkiren-kezelésre randomizált, és nem megfelelő módon reagáló 880 betegen végzett vizsgálatban az aliszkiren/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg kombináció okozta 15,8/11,0 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenés lényegesen nagyobb volt, mint amit a 300 mg aliszkiren monoterápia idézett elő. Egy, a 25 mg hidroklorotiazid kezelésre randomizált, és nem megfelelő módon reagáló 722 betegen végzett vizsgálatban az aliszkiren/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg kombináció okozta 16,78/10,7 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenés lényegesen nagyobb volt, mint amit a 25 mg hidroklorotiazid monoterápia idézett elő.

Egy másik klinikai vizsgálatban a Primeo HCT hatásosságát és biztonságosságát is értékelték 489 olyan elhízott, hipertóniás betegnél, akik nem reagáltak a 25 mg hidroklorotiazid kezelésre (a kiindulási szisztolés/diasztolés vérnyomás 149,4/96,8 Hgmm). Ebben a nehezen kezelhető betegpopulációban a Primeo HCT 15,8/11,9 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést biztosított, az irbezartán/hidroklorotiazid okozta 15,4/11,3 Hgmm-es, az amlodipin/hidroklorotiazid okozta 13,6/10,3 Hgmm-es, valamint a hidroklorotiazid monoterápia okozta 8,6/7,9 Hgmm-es vérnyomáscsökkenéssel szemben, a hidroklorotiazid monoterápiához hasonló biztonságossággal.

Egy 183, randomizált, súlyos hipertóniás betegen (az ülő helyzetben mért átlagos diasztolés vérnyomás ≥ 105 és < 120 Hgmm) végzett vizsgálatban igazolták, hogy az aliszkiren-kezelés 25 mg hidroklorotiazid opcionális hozzáadásával biztonságosan és hatásosan csökkenti a vérnyomást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Aliszkiren

Felszívódás

Szájon át történő bevitelt követően az aliszkiren plazma csúskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a $C_{\max}$ -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

Megoszlás

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése közepes fokú (47-51%) és a koncentrációtól független.

Metabolizmus és elimináció

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (a szájon át alkalmazott radioaktív izotóppal jelölt adag visszanyerhetősége = 91%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

Linearitás

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével az aránynál kissé nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC $\sim 2,3$ -szoros, a $C_{\max}$ $\sim 2,6$ -szoros növekedését eredményezi. A dózisarányosságtól való eltérést felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

Hidroklorotiazid

Felszívódás

Egyetlen orális adag után a hidroklorotiazid felszívódása gyors ($T_{\max}$ kb. 2 óra). Az átlagos AUC emelkedése lineáris és a terápiás tartományban a dózissal arányos.

A táplálék hidroklorotiazid felszívódásra gyakorolt hatásának, ha van egyáltalán, kicsi a klinikai jelentősége. A hidroklorotiazid abszolút biohasznosulása per os alkalmazás esetén 70%.

Megoszlás

A látszólagos megoszlási térfogat 4-8 l/kg. A keringő hidroklorotiazid a szérumproteinekhez kötődik (40-70%), főként a szérumalbuminhoz. A hidroklorotiazid a plazmában észlelhető szint mintegy háromszorosának megfelelő szinten akkumulálódik még az erythrocytáiban.

Metabolizmus és elimináció

A hidroklorotiazid elsősorban változatlan vegyület formájában eliminálódik. A hidroklorotiazid a plazmából a terminális eliminációs fázisban átlagosan 6-15 órás felezési idővel eliminálódik. Ismételt adagolás mellett a hidroklorotiazid kinetikája nem változik, és napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció minimális. A felszívódott adag több mint 95%-a változatlan vegyület formájában a vizeletben választódik ki. A renális clearance passzív filtrációból és a renális tubulusokba történő aktív szekrécióból tevődik össze.

Aliszkiren/hidroklorotiazid

A Sprimeo HCT tabletta szájon át történő alkalmazását követően a medián plazma csúcskoncentráció az aliszkiren esetén 1 órán belül, a hidroklorotiazid esetén 2,5 órán belül kialakul.

A Sprimeo HCT felszívódásának sebessége és mértéke azonos a külön-külön, monoterápiában adott aliszkiren és hidroklorotiazid biohasznosulásával. A táplálkozás hasonló hatását észlelték a Sprimeo HCT, mint az egyes monoterápiák esetén.

A betegekben észlelt jellemzők

Kimutatták, hogy a Sprimeo HCT nemtől, életkortól, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól függetlenül hatékony, naponta egyszer alkalmazandó vérnyomáscsökkentő, felnőtt betegek számára.

Az aliszkiren farmakokinetikája nem módosul jelentősen az enyhe-, közepes fokú májbetegségben szenvedő betegeknél. Ennek következtében az enyhe-, közepes fokú májbetegségben szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Sprimeo HCT kezdő adagját. Súlyos májbetegségben szenvedő betegek Sprimeo HCT-kezelésével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok. A Sprimeo HCT a súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az enyhe-, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Sprimeo HCT kezdő adagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Beszűkült veseműködés fennállása esetén a hidroklorotiazid átlagos plazma csúcskoncentráció és AUC-értéke emelkedett, és a vizelettel történő kiválasztás sebessége csökkent. Az enyhe - közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél a hidroklorotiazid AUC 3-szoros emelkedését észlelték. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél az AUC 8-szoros emelkedését észlelték. A Sprimeo HCT az anuriában vagy a súlyos vesekárosodásban ($GFR < 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) szenvedő betegek esetén ellenjavallt és Sprimeo HCT ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a C_{max} 1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknél. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknél az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknél a betegeknél a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknél (lásd 4.4 pont).

A Sprimeo HCT kezdő adagjának módosítása idős betegeknél nem szükséges. Néhány adat arra utal, hogy a hidroklorotiazid szisztémás clearance-e mind az egészséges, mind a hypertóniás idős betegek esetén kisebb, mint az egészséges fiatal önkénteseknél.

Gyermekgyógyászati betegcsoport esetén farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az aliszkiirennel végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiirennel ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival. Egy, az aliszkiirennel patkányokon végzett 2 éves vizsgálatban és transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenomát és egy coecum-adenocarcinomát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Az aliszkiirennel nem rendelkezik semmilyen mutagén-, embryo-foetalis toxicitási vagy teratogenitási potenciállal. Patkányokban nem befolyásolta a fertilitást, a prenatális fejlődést és a posztnatális fejlődést.

A hidroklorotiazid embereken történő alkalmazását preklinikai vizsgálatok, köztük *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok és rágcslókon végzett reprodukív toxicitási és karcinogenitási vizsgálatok támasztják alá. A hidroklorotiaziddal kapcsolatban nagy mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, melyekre a megfelelő részekben utalás történik.

A 2 hetes és 13 hetes toxicitási vizsgálatokban megfigyelt eredmények egybehangzóak voltak a korábban az aliszkiirennel vagy a hidroklorotiazid monoterápia esetén megfigyelttel. Nem észleltek új vagy váratlan, a humán alkalmazás során jelentőséggel bíró eredményt. A 13 hetes toxicitási vizsgálatokban patkányoknál a mellékvese zona glomerulosájának fokozott celluláris vakuolizációját észlelték. Ezt hidroklorotiaziddal kezelt állatoknál tapasztalták, de nem észlelték olyan állatoknál, amelyek csak aliszkiirennel vagy vehiculumot kaptak. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezt az eltérést az aliszkiirennel/hidroklorotiazid kombináció fokozta volna, mivel ez minden állatnál csak minimális súlyossági fokban volt észlelhető.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Laktóz-monohidrát
Búzakeményítő
Povidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes koloid szilícium-dioxid
Talkum

Bevonat:

Talkum
Hipromellóz
Makrogol
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

24 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PA/Alu/PVC – Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomag 7, 14, 28, 30, 50 vagy 56 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás 90, 98 vagy 280 tablettát tartalmaz.

PVC/poliklorotrifluoroetilén (PCTFE) – Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomag 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 vagy 98 tablettát tartalmaz.

Az egységcsomag (adagonként perforált buborékfólia) 56 × 1 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás 280 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás (adagonként perforált buborékfólia) 98 × 1 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/041-060

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2011.06.23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Segédanyagok: 50 mg laktóz-monohidrát és 49 mg búzakeményítő filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Világossárga, bikonvex, ovális filmtabletta, az egyik oldalon „CVV”, a másikon „NVR” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése felnőtteknél.

A Sprimeo HCT olyan betegeknél javallt, akiknek a vérnyomása aliszkiren vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem állítható be megfelelően.

A Sprimeo HCT helyettesítő kezelésként javallt olyan betegeknél, akik a kombinációban lévő dózissal azonos dózisban egyidejűleg adott aliszkirennel és hidroklorotiaziddal megfelelően vannak beállítva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Sprimeo HCT ajánlott adagja napi egy tablettát. A Sprimeo HCT-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani a Sprimeo HCT bevitelével egyidőben.

A vérnyomáscsökkentő hatás túlnyomóan 1 héten belül manifesztálódik, és a maximális hatás általában 4 héten belül észlelhető.

Adagolás az aliszkiren vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem megfelelően beállított betegeknél

A fix kombinációra történő csere előtt ajánlott lehet a mindkét összetevővel elvégzett, egyénre szabott dózisztitrálás. A klinikailag arra alkalmas esetben a monoterápiáról fix kombinációra történő közvetlen átváltás mérlegelhető.

A Sprimeo HCT 300 mg/25 mg olyan betegeknél adható, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg aliszkirennel vagy 25 mg hidroklorotiaziddal, illetve a Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg-mal nincs megfelelően beállítva.

Ha a vérnyomást 2-4 hetes kezelés után sem sikerül beállítani, akkor a Sprimeo HCT adagja legfeljebb napi 300 mg/25 mg-ig emelhető. Az adagot egyénre szabottan kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

Adagolás helyettesítő kezelés esetén

Az aliszkirent és hidroklorotiazidot külön tablettákban kapó beteg kényelme érdekében váltani lehet az összetevőket ugyanabban az adagban tartalmazó fix kombinációjú Sprimeo HCT-re.

Beszűkült vesefunkció

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében – legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű –, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT alkalmazása az anuriás betegeknél és a súlyos vesekárosodásban (glomerulus filtrációs ráta [GFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Sprimeo HCT angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) vagy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Beszűkült májfunkció

Az enyhe-, közepesen súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú betegek esetében nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 5.2 pont). A Sprimeo HCT alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Idős betegek (65 év felett)

Idős betegek esetében az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

Gyermekgyógyászati betegek

A Sprimeo HCT nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával (lásd 6.1 pont) vagy egyéb szulfonamid-származékú hatóanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Anuria.
- Súlyos vesekárosodás (GFR < 30 ml/perc/1,73 m²).
- Refrakter hypokalaemia, hyponatraemia, hypercalcaemia és tüneteket okozó hyperuricaemia.
- Súlyos májkárosodás.
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itraconazollal, valamint egyéb erős P-glikoprotein inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádja

Az arra érzékeny egyéneknél hipotóniáról, ájulásról, stroke-ról, hiperkalémiáról, valamint a vesefunkcióban bekövetkező változásokról (az akut veseelégtelenséget is beleértve) számoltak be, különösen az erre a rendszerre ható gyógyszerek kombinálásakor (lásd 5.1 pont). Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek az aliszkiren és egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy egy angiotenzin II-receptor blokkoló (ARB) kombinációjával történő kettős blokádja nem javasolt.

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szívelégtelenség

Az aliszkirent óvatosan kell alkalmazni súlyos pangásos szívelégtelenségben (NYHA III-IV. funkcionális stádium) szenvedő betegek esetében. A korlátozott klinikai hatásossági és biztonságossági adatok miatt a Sprimeo HCT-t a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Angioödéma

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb szerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha angioödéma alakul ki, akkor a Sprimeo HCT szedését azonnal abba kell hagyni, és a panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig megfelelő kezeléssel és ellenőrzéssel kell gondoskodni. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

Nátrium- és/vagy volumenhiányos betegek

A nátrium- és/vagy volumenhiányos betegeknél, például olyanoknál, akik nagy dózisú diuretikumokat kapnak, a Sprimeo HCT-kezelés elkezdése után tünetekkel járó hypotonia léphet fel. A Sprimeo HCT-t minden, már fennálló nátrium- és/vagy volumenhiány korrigálása után szabad csak alkalmazni.

Az elektrolit-egyensúly felborulása

A Sprimeo HCT-kezelést csak a hypokalaemia és minden, egyidejűleg fennálló hypomagnesaemia korrekciója után szabad elkezdni. A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hypokalaemiát válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hypokalaemiát. A tiazid diuretikumokat óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek fokozott káliumvesztéssel járó betegségük van, mint amilyen a sóvesztő nephropathia vagy a prerenális (kardiogén eredetű) vesefunkció-károsodás. Ha a hidroklorotiazid-kezelés alatt hypokalaemia alakul ki, akkor a Sprimeo HCT adását a kálium egyensúly stabil helyreállításáig abba kell hagyni. Bár a tiazid-diuretikumok alkalmazása mellett hypokalaemia alakulhat ki, az egyidejű aliszkiren-kezelés csökkentheti a diuretikum-indukálta hypokalaemiát. A hypokalaemia kockázata nagyobb a májcirrózisos betegeknél, a heves diurézist tapasztaló betegeknél, azoknál a betegeknél, akiknél a per os elektrolit-bevitel nem megfelelő és azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg kortikoszteroid- vagy adrenokortikotrop-hormon (ACTH) -kezelést kapnak (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Ezzel szemben a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ACE-gátlókkal vagy ARB-vel történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pont).

A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hyponatraemiát és hypochloraemiás alkalosist válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hyponatraemiát. Neurológiai tünetekkel (hányinger, progresszív dezorientáció, apathia) járó hyponatraemiát észlelték. A hidroklorotiazid-kezelést csak a már meglévő hyponatraemia korrekciója után szabad elkezdni. A Sprimeo HCT-kezelés alatti súlyos vagy gyorsan kialakuló hyponatraemia esetén a kezelést a nátriumszint rendeződéséig abba kell hagyni.

Nincs arra bizonyíték, hogy a Sprimeo HCT csökkenti vagy megelőzni a diuretikum-indukálta hyponatraemiát. A klorid-hiány rendszerint enyhe, és általában nem igényel kezelést.

Minden, tiazid diuretikumot kapó betegnél rendszeres időközönként ellenőrizni kell az elektrolitok, különösen a kálium, nátrium és magnézium egyensúlyzavarát.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszervezési zavar nélkül is a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Sprimeo HCT ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Sprimeo HCT adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Beszűkült vesefunkció és vesetranszplantáció

A tiazid diuretikumok a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél azotaemiát válthatnak ki. Ha a Sprimeo HCT-t beszűkült veseműködésű betegeknél alkalmazzák, akkor a szérum elektrolitok, köztük a kálium-, valamint a kreatinin- és húgysav szérumszintjének rendszeres időközönkénti ellenőrzése javasolt. A Sprimeo HCT a súlyosan beszűkült veseműködésű vagy az anuriás betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Enyhe-, közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegeknél ($GFR \geq 30$ ml/perc/1,73 m²) nincs szükség az adag módosítására.

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegek esetén nincs a Sprimeo HCT alkalmazásával összefüggő tapasztalat.

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkiren alkalmazásakor is óvatosságra van szükség olyan betegek kezelésekor, akik veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségben, például hipovolémiában (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb. miatt), szívbetegségben, májbetegségben, diabetes mellitusban vagy vesebetegségben szenvednek. Az aliszkiren és az ACE-gátlók vagy ARB-k egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60$ ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegek esetében beszámoltak akut veseelégtelenségről, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen jele fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

Beszűkült májfunkció

A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni a károsodott májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolit-egyensúly minor eltérései májkómát válthatnak ki. Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél nincs szükség a kezdő adag módosítására. Nem áll rendelkezésre adat a Sprimeo HCT alkalmazásáról súlyosan beszűkült májfunkciójú betegeknél. A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT alkalmazása a súlyosan beszűkült májfunkciójú betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegeknél nincs klinikai tapasztalat a Sprimeo HCT-vel.

Közepes erősségű P-gp inhibitorok

300 mg aliszkiren és 200 mg ketokonazol vagy 240 mg verapamil egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent közepes erősségű P-gp inhibitorokkal, pl. ketokonazzal vagy verapamillal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél.

A veseartéria szűkülete és renovascularis hypertonia

Nem állnak rendelkezésre kontrollós klinikai vizsgálatokból származó adatok a Sprimeo HCT alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás (beleértve az akut veseelégtelenséget) kockázata, ha a veseartéria szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért óvatosság szükséges ezen betegek esetében. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

Systemás lupus erythematosus

Beszámoltak arról, hogy a többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is súlyosbíthatja vagy aktiválhatja a systemás lupus erythematosust.

Metabolikus és endokrin hatások

A többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is megváltoztathatja a glükóz toleranciát és növelheti a szérumban a koleszterin-, triglicerid- és húgysavszintjét. Diabetese betegeknek szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikum adagjának módosítására. A Sprimeo HCT ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A hidroklorotiazid összetevő miatt a Sprimeo HCT tünetekkel járó hyperuricaemiában ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A hidroklorotiazid a csökkent húgysav-clearance miatt emelheti a szérumban a húgysavszintet, és hyperuricaemiát okozhat vagy súlyosbíthatja azt, valamint az arra fogékony betegeknek köszvényt válthat ki.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszervezési zavar nélkül is a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Sprimeo HCT ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknek és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Sprimeo HCT adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Fényérzékenység

A tiazid diuretikumok adása mellett fényérzékenységi reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha a Sprimeo HCT-kezelés alatt fényérzékenységi reakció alakul ki, akkor a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum adása ismét szükségesnek tűnik, akkor a napnak vagy a mesterséges UV-A sugaraknak kitett területek védelme javasolt.

Akut zárt zugú glaucoma

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami akut átmeneti myopiát és zárt zugú glaucomát okozó idioszinkráziás reakcióval hoztak összefüggésbe. A tünetek közé tartozik a látásélesség csökkenése vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezelt akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a lehető leggyorsabban történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhat az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

Általános információk

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Sprimeo HCT-kezelést meg kell szakítani.

Mint minden vérnyomáscsökkentő szer esetén, az ischaemiás cardiopathiás vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknek a vérnyomás túlzott csökkenése myocardialis infarktust vagy stroke-ot okozhat.

Hidroklorotiazidra adott túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, bár nagyobb a valószínűsége az allergiás és az asztmás betegeknek.

Segédanyagok

A Sprimeo HCT laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Sprimeo HCT búzakeményítőt tartalmaz. Cöliákia (lisztérzékenység) esetén szedhető, de búza-allergiában (nem azonos a cöliákiával) szenvedő beteg esetében nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Sprimeo HCT gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozó információk

A szérum káliumszintre ható gyógyszerek: A hidroklorotiazid káliumszint-csökkentő hatását az aliszkiren kálium-megtakarító hatása csökkenti. Azonban a hidroklorotiazidnak ezt, a szérum káliumszintre gyakorolt hatását egyéb, káliumcsökkenéssel és hypokalaemiával járó gyógyszerek (pl. egyéb kaliuretikus vízhajtók, kortikoszteroidok, laxatívumok, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, szalicilsav-származékok) várhatóan potenciózzák. Ezzel szemben a RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérum káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérum káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérum káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

A szérum káliumszint-zavarok által befolyásolt gyógyszerek: A szérum káliumszint időszakos ellenőrzése javallt, ha a Sprimeo HCT-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekre hatással vannak a szérum káliumszint-zavarok (pl. digitálisz glikozidok, antiarritmiás szerek).

Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 inhibitorokat (COX-2 gátlók), acetilsalicilsavat és a nem szelektív NSAID készítményeket: Egyéb, a renin-angiotenzin rendszerre ható szerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Az NSAID-ok a hidroklorotiazid diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatását is csökkenthetik.

Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren és hidroklorotiazid a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget, ami rendszerint reverzibilis. Ezért a Sprimeo HCT és egy NSAID együttes alkalmazása elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

Egyéb vérnyomáscsökkentő szerek: A Sprimeo HCT vérnyomáscsökkentő hatása egyéb vérnyomáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásával növekedhet.

Az aliszkiren gyógyszerkölsönhatásaira vonatkozó kiegészítő információk

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban többek között az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazon, allopurinol, izosorbid-5-mononitrát, digoxin, metformin, amlodipin, atorvasztatin, cimetidin és hidroklorotiazid. Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem mutattak ki. Végül is nem szükséges sem az aliszkiren, sem az egyéb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek dózisának módosítása.

P-glikoprotein interakciók: Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) a fő efflux-rendszer, ami közreműködik az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában. Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár ezt nem vizsgálták az aliszkiren esetében, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is kontrollálja és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölcsonhatások lehetsége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

Erős P-gp inhibitorok: Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren C_{max} -át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét mintegy 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itakonazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, C_{max} -át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Közepes erősségű P-gp inhibitorok: A ketokonazol (200 mg) vagy a verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisának kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok: A enolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) egyensúlyi állapotú AUC-je és C_{max} -a 50%-kal megemelkedett.

Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok: A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetsége (lásd a grépfrútlével kialakuló kölcsönhatást).

Grépfrútlé: A grépfrútlé aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és C_{max} -értékének csökkenését eredményezte. 150 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a grépfrútlé gátolja a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Sprimeo HCT bevitelével egyidőben nem szabad grépfrútlevet fogyasztani.

Furoszemid: Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű alkalmazása esetén a furoszemid AUC-értéke 28%-kal, C_{max} -értéke 49%-kal csökkent. Ennek megfelelően, volumen-túlterheléssel járó klinikai állapotokban a furoszemid-kezelés megkezdésekor, illetve az adag módosításakor a szubterápiás dózisban történő alkalmazás elkerülése érdekében a gyógyszer hatásainak ellenőrzése javasolt.

Warfarin: Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

Táplálkozási kölcsönhatások: A magas zsírtartalmú ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását.

A hidroklorotiazid kölcsönhatásokra vonatkozó további információk

Egyidejűleg alkalmazva az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Lítium: A tiazidok csökkentik a lítium renális clearance-ét, ezért a lítium-toxicitás kockázata a hidroklorotiazid mellett növekedhet. A lítium és a hidroklorotiazid együttes adása nem javasolt. Ha ez a kombináció elkerülhetetlennek mutatkozik, akkor az együttes alkalmazás ideje alatt a szérum lítiumszint gondos monitorozása javasolt.

Gyógyszerek, melyek torsades de pointes-t képesek indukálni: A hypokalaemia veszélye miatt a hidroklorotiazidot óvatosan kell az olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazni, amelyek *torsades de pointes*-t képesek előidézni, különösen az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel és bizonyos antipszichotikumokkal.

A szérum nátriumszintet befolyásoló gyógyszerek: A vízhajtók hyponatraemiás hatását felerősítheti az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint például az antidepresszánsok, antipszichotikumok, antiepileptikumok, stb. Ezeknek a gyógyszereknek a hosszan tartó alkalmazásakor elővigyázatosság javallt.

Presszor aminok (pl. noradrenalin, adrenalin): A hidroklorotiazid csökkentheti a presszor aminokra, például a noradrenalinra adott választ. Ennek a hatásnak a klinikai jelentősége bizonytalan, és nem elegendő ahhoz, hogy eleve kizárja ezek alkalmazását

Digoxin vagy egyéb digitálisz glikozidok: Nemkívánatos hatásként tiazid hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát okozhat, ami kedvez a digitálisz indukálta cardialis arrhythmia kialakulásának.

D-vitamin és kalciumsók: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid D-vitaminnal vagy kalcium sókkal történő együttes alkalmazása elősegítheti a szérum kalciumszint emelkedését. A tiazid-típusú diuretikumok egyidejű alkalmazása a hypercalcaemiára predispónált betegeknél (pl. hyperparathyreosis, malignitás vagy D-vitamin mediált állapotok) a tubuláris kalcium-reabszorpció növelésével hypercalcaemiához vezethet.

Antidiabetikus szerek (pl. inzulin és az orális antidiabetikumok): A tiazidok megváltoztathatják a glükóz toleranciát (lásd 4.4 pont). Az antidiabetikus gyógyszer dózisének módosítása lehet szükséges. A metformint óvatosan kell alkalmazni a hidroklorotiazid-kezelés mellett néha előforduló funkcionális veseelégtelenség okozta laktát-acidózis kockázata miatt.

Béta-blokkolók és diazoxid: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid béta-blokkolókkal történő együttes alkalmazása növelheti a hyperglykaemia kockázatát. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid fokozhatja a diazoxid hyperglykaemiás hatását.

A köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek: Az uricosuriás gyógyszerek adagjának módosítása válhat szükségessé, mivel a hidroklorotiazid emelheti a szérum húgysavszintet. A probenecid vagy a szulfipirazon adagjának emelése válhat szükségessé. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid együttes alkalmazása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók előfordulási gyakoriságát.

Antikolinerg szerek és a gyomor motilitására ható egyéb gyógyszerek: Az antikolinerg szerek (pl. atropin, biperiden) – nyilvánvalóan a tápcsatorna motilitásának és a gyomorürülés sebességének csökkentése révén – növelhetik a tiazid-típusú diuretikumok biohasznosulását. Ezzel szemben a prokinetikus hatóanyagok, például a ciszaprid várhatóan csökkenthetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását.

Amantadin: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid növelhetik az amantadin okozta mellékhatások kockázatát.

Ioncsereelő gyanták: A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid felszívódását csökkenti a kolesztiramin vagy a kolesztipol. Ez a tiazid diuretikumok szubterápiás hatását eredményezheti. Ezért a kölcsönhatások lehetőség szerinti minimalizálása érdekében a hidroklorotiazid és a gyanta adásának szétválasztása javasolt, például a hidroklorotiazidot legalább 4 órával a gyanta adása előtt vagy azt követően 4-6 órával kell alkalmazni.

Cytotoxikus szerek: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid csökkenthetik a cytotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) kiválasztódását, és potencírozhatják azok myelosuppressív hatásait.

Nem depolarizáló harántcsíkoltizom-relaxánsok: A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid potencírozhatják a harántcsíkoltizom-relaxánsok, mint például a kúra-származékok hatásait.

Alkohol, barbiturátok vagy narkotikumok: A tiazid diuretikumok olyan hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazása, amelyeknek szintén vérnyomáscsökkentő hatásuk van (pl. csökkentik a központi idegrendszeri szimpatikus aktivitást vagy direkt vasodilatátorok), potencíálhatja az orthostaticus hypotóniát.

Metildopa: Elvétve előforduló haemolyticus anaemiáról számoltak be a hidroklorotiazid és a metildopa egyidejű alkalmazásakor.

Jódtartalmú kontrasztanyagok: Diuretikum által kiváltott dehidratáció esetén fokozott a heveny veseelégtelenség kockázata, főként jódkészítmények nagy dózisa esetén. A betegeket ezek alkalmazása előtt rehidrálni kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a RAAS-ra ható egyéb vegyületek második és harmadik trimeszterben történő alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. A hidroklorotiazid terhesség, és különösen az első trimeszter alatt történő alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek hiányosak.

A hidroklorotiazid átmegy a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második- és harmadik trimeszter alatt történő alkalmazása ronthatja a foeto-placentáris perfúziót, és olyan foetalis és neonatalis hatásokat idézhet elő, mint például az icterus, az elektrolit-egyensúly felborulása és thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem használható gestációs oedema, gestációs hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mivel az a plazmavolumen csökkenés és a placentalis hypoperfusio kockázatával járna, a betegség kezelésére gyakorolt jótékony hatások nélkül.

A hidroklorotiazid nem használható essentialis hypertonia kezelésére várandós nőknél, kivéve azon ritka eseteket, amikor az alternatív kezelés bevezetése nem megoldható.

Ezzel a kombinációval nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat, ezért a Sprimeo HCT-t nem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, illetve olyan nők esetében, akik terhességet terveznek, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont). A tervezett terhesség előtt megfelelő alternatív kezelésre kell váltani. Amennyiben a kezelés ideje alatt mutatják ki a terhességet, amint lehet, a Sprimeo HCT-kezelést meg kell szakítani.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az emberi anyatejbe. A tiazidok nagy dózisa intenzív diurézist okozva gátolhatja a tejtermelést.

A Sprimeo HCT alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt. Ha a szoptatás alatt Sprimeo HCT-t alkalmaznak, akkor a dózist a lehető legalacsonyabban kell tartani.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Nem valószínű, hogy a Sprimeo HCT befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy minden vérnyomáscsökkentő kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Aliszkiren/hidroklorotiazid kombináció

A Sprimeo HCT biztonságosságát 9 klinikai vizsgálatban, több mint 3900 betegen értékelték, köztük több mint 700-at 6 hónapon és 190-et 1 éven keresztül kezeltek. A mellékhatások előfordulási gyakorisága nem függött össze a nemmel, az életkorral, a testtömeg-index-szel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. A legfeljebb 300 mg/25 mg dózsig Sprimeo HCT-vel végzett kezelés esetén a nemkívánatos hatások összesített előfordulási gyakorisága a placebo esetén észlelthez hasonló volt. A mellékhatások általában enyhék és átmeneti jellegűek voltak, és csak ritkán tették szükségessé a kezelés abbahagyását. A Sprimeo HCT alkalmazása esetén észlelt leggyakoribb gyógyszer-mellékhatás a hasmenés volt. A Sprimeo HCT egyes összetevőinek (aliszkiren és hidroklorotiazid) valamelyikével korábban jelentett és a megfelelő bekezdésekben felsorolt mellékhatások a Sprimeo HCT mellett is előfordulhatnak.

Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés

Hasmenés: A hasmenés az aliszkiren dózisfüggő mellékhatása. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Sprimeo HCT-vel kezelt betegeknél a hasmenés előfordulási gyakorisága 1,3% volt, míg az aliszkirennel kezeltéknél 1,4% vagy a hidroklorotiaziddal kezeltéknél 1,9% volt.

Szérum kálium: Egy nagy, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban az aliszkiren (150 mg vagy 300 mg) és a hidroklorotiazid (12,5 mg vagy 25 mg) szérum káliumra gyakorolt ellentétes hatása sok betegnél megközelítőleg kiegyenlítette egymást. Más betegeknél az egyik vagy a másik hatás lehet domináns. Az elektrolit-egyensúly esetleges felborulásának kimutatása érdekében a veszélyeztetett betegeknél a szérum káliumszintet megfelelő időszakonként meg kell határozni (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk

Az egyes összetevők valamelyikével kapcsolatban korábban jelentett egyéb mellékhatások a Sprimeo HCT esetén is előfordulhatnak, még akkor is, ha azt a klinikai vizsgálatok során nem észlelték.

Aliszkiren

A legfeljebb 300 mg dózissal aliszkirennel végzett kezelés esetén a mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága a placebo esetén észlelthez hasonló volt. A nemkívánatos hatások általában enyhék és átmenetiek voltak, és csak ritkán igényelték a kezelés megszakítását. A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

Az aliszkiren ismert gyógyszer-mellékhatásait az alábbi táblázat mutatja be, a fix kombináció esetén fent ismertetett megállapodás szerint.

Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hipotónia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Túlérzékenységi reakciók
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Kiütés, a bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és a szájnyálkahártya reakciókat
Ritka:	Angioödéma
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Heveny veseelégtelenség, beszűkült veseműködés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Perifériás ödéma
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori:	Hiperkalémia
Ritka:	Hemoglobinszint csökkenés, hematokrit-csökkenés
Ritka:	A vér kreatininszintjének emelkedése

Aliszkiren-kezelés során előfordult angioödéma és túlérzékenységi reakció. A kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnézisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról is beszámoltak.

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

Hemoglobin és hematokrit: Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerek, így pl. ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

Szérum kálium: Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont). Perifériás ödémáról, a vér kreatininszintjének emelkedéséről és a bőrt érintő súlyos mellékhatásokról (SCAR) – beleértve a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és a szájnyálkahártya reakciókat – szintén beszámoltak.

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazidot sok éve széles körben rendelik, gyakran nagyobb adagokban, mint amik a Sprimeo HCT-ben vannak. Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tiazid diuretikum monoterápiával, köztük a hidroklorotiaziddal kezelt betegeknél:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Thrombocytopenia, néha purpurával
Nagyon ritka:	Agranulocytosis, csontvelő depresszió, haemolyticus anaemia, leukopenia
Nem ismert:	Anaemia aplastica

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon ritka:	Túlérzékenység
---------------	----------------

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	Hypokalaemia
Gyakori:	Hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia
Ritka:	Hypercalcaemia, hyperglykaemia, a diabeteses anyagcsere-statusz romlása
Nagyon ritka:	Hypochloraemiás alkalosis

Pszichiátriai kórképek

Ritka:	Depresszió, alvászavarok
--------	--------------------------

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	Szédülés, fejfájás, paresztézia
--------	---------------------------------

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Ritka:	Látásromlás
Nem ismert:	Akut zárt zugú glaucoma

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Ritka:	Szívrítmuszavarok
--------	-------------------

Érbetegségek és tünetek

Gyakori:	Orthostaticus hypotonia
----------	-------------------------

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon ritka:	Respiratorikus distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát)
---------------	---

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	Étvágycsökkenés, enyhe hányinger és hányás
Ritka:	Hasi diszkomfort, székrekedés, hasmenés
Nagyon ritka:	Pancreatitis

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Ritka:	Intrahepaticus cholestasis, sárgaság
--------	--------------------------------------

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori:	Urticaria és egyéb típusú kiütések
Ritka:	Fényérzékenységi reakciók
Nagyon ritka:	Cutan lupus erythematosus-szerű reakciók, cutan lupus erythematosus reaktiválódása, vasculitis necrotisans és toxicus epidermalis necrolysis
Nem ismert:	Erythema multiforme

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem ismert:	Izomgörcs
-------------	-----------

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert:	Renalis dysfunctio, akut veseelégtelenség
-------------	---

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Gyakori:	Impotencia
----------	------------

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem ismert:	Gyengeség, láz
-------------	----------------

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori:	Koleszterin- és trigliceridszintek emelkedése
Ritka:	Glycosuria

4.9 Túladagolás

Nem állnak rendelkezésre a Primeo HCT túladagolásának kezelésével kapcsolatos információk. Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

A hidroklorotiazid túladagolás a fokozott diurézisből eredő elektrolitvesztéssel (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei a hányinger és az aluszékonyosság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy felerősíthet a digitálisz glikozidok vagy egyes antiaritmiás gyógyszerek egyidejű alkalmazásával összefüggően szívritmuszavarokat. Tünetekkel kísért hipotónia kialakulása esetén szupportív kezelést kell kezdeni.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance < 2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Renin inhibitor (aliszkiren) kombináció diuretikummal (hidroklorotiazid), ATC kód: C09XA52

A Primeo HCT az esszenciális hipertóniás betegeknél a vérnyomáscsökkentés érdekében két vérnyomáscsökkentő vegyületet kombinál: az aliszkiren a direkt renin inhibitorok osztályába, a hidroklorotiazid a tiazid diuretikumok osztályába tartozik. Ezeknek az egymás hatásmechanizmusait kiegészítő vegyületeknek a kombinációja additív vérnyomáscsökkentő hatást biztosít, és nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint bármelyik összetevő önmagában.

Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb szerek (angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok [ACE-gátlók] és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegeknél körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő szerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatások klinikai vonatkozása.

Hipertóniás betegeknél az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs-/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt.

Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés (12 hónap) alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól.

Vannak kombinált kezeléssel végzett vizsgálatok, amikor az aliszkirent a vízhajtó hidroklorotiazidhoz, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinhez, valamint a béta-blokkoló atenololhoz adták. Ezek a kombinációk hatásosak és jól tolerálhatók voltak.

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid- (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, idős (≥ 65 éves) és nagyon idős (30% ≥ 75 éves) betegnél az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hipotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. A kezelés beállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 820, iszkémiás balkamra diszfunkcióban szenvedő beteg bevonásával végzett, 36 hétig tartó vizsgálatban a háttérkezeléshez adott aliszkiren mellett a balkamra végszisztolés térfogatával mért ventricularis remodelingben nem mutattak ki változást a placebohoz képest.

A cardiovascularis halál, a szívelégtelenség miatt szükségessé váló hospitalizáció, az ismétlődő szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatti újraélesztés kombinált aránya hasonló volt az aliszkiren- és a placebo-csoportban. Az aliszkirent kapó betegeknél azonban szignifikánsan magasabb volt a hyperkalaemia, a hipotónia és a renalis diszfunkció aránya a placebo-csoportéhoz képest.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renalis kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy $GFR < 60$ ml/perc/1,73 m² által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renalis szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placebóval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor vagy egy angiotenzin-receptor blokkolót tartalmazó hagyományos kezelést egészítettek ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. Az előzetes vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárda 1,09 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95%-os konfidencia intervallum: 0,97, 1,22, 2-oldalas $p=0,17$). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a súlyos nemkívánatos kimenetek magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték a renalis szövődmények (4,7% versus 3,3%), a hiperkalémia (36,9% versus 27,1%), a hipotónia (18,4% versus 14,6%) és a stroke (2,7% versus 2,0%) esetén. A nem-halálos kimenetelű stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Hidroklorotiazid

A tiazid diuretikumok elsődlegesen a vese disztális kanyarulat csatornáiban hatnak. Kimutatták, hogy a vesekéregben van egy nagy affinitású receptor, és ez a tiazid diuretikum elsődleges kötődési helye, itt gátolja a disztális kanyarulat csatornában zajló NaCl-transzportot. A tiazidok hatásmódja a Cl⁻ kötőhelyért történő versengés révén a Na⁺Cl⁻-szimporter (olyan ko-transzporter molekula, ami azonos irányba szállít két anyagot) gátlása, és ezáltal az elektrolit visszaszívási mechanizmus befolyásolása: közvetlenül a nátrium és a klorid kiválasztás megközelítőleg azonos mértékben történő növelésével, és indirekt módon ennek diuretikus hatásával csökkenti a plazmatérfogatot, ennek következtében növeli a plazma renin-aktivitást és az aldosteron-szekréciót, a vizelettel történő káliumvesztést, és fokozza a szérum káliumszint csökkenését.

Aliszkiren/hidroklorotiazid

A klinikai vizsgálatokban több mint 3900 hipertóniás beteg kapott naponta egyszer Sprimeo HCT-t.

A hipertóniás betegeknél a Sprimeo HCT napi egyszeri adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését biztosította, ami a teljes 24 órás dózis-intervallumban fennmaradt. A vérnyomáscsökkentő hatás nagyjából 1 héten belül megmutatkozik, és a maximális hatás rendszerint 4 héten belül látható. A vérnyomáscsökkentő hatás a hosszantartó kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, a nemtől, a testtömeg-indextől és az etnikai hovatartozástól. A kombináció egyetlen adagjának vérnyomáscsökkentő hatása 24 órán át fennmaradt. Az aliszkiren-kezelés abbahagyásakor (aliszkiren hidroklorotiazid hozzáadásával vagy anélkül) a vérnyomásnak a kiindulási értékre történő visszatérése fokozatos volt (3-4 hét), rebound hatásra utaló bizonyíték nélkül.

A Sprimeo HCT-t 2762 hipertóniás beteg bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték, akiknek a diasztolés vérnyomása ≥ 95 Hgmm és < 110 Hgmm volt (átlagos kiindulási vérnyomás 153,6/99,2 Hgmm). Ebben a vizsgálatban a Sprimeo HCT a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg dózisok között dózisfüggő 17,6/11,9 Hgmm – 21,2/14,3 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést okozott, a placebóval elért 7,5/6,9 Hgmm-rel szemben. Az ezekkel a kombinált dózisokkal elért nagyobb vérnyomáscsökkenés szintén lényegesen nagyobb volt, mint az, ami az aliszkiren és a hidroklorotiazid megfelelő dózisainak önmagában történő alkalmazásakor volt elérhető. Az aliszkiren és a hidroklorotiazid kombinációja semlegesítette a hidroklorotiazid okozta reaktív PRA-emelkedést.

Ha jelentősen emelkedett vérnyomású hipertóniás betegeknél adták (szisztolés vérnyomás ≥ 160 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm), a monoterápiás dózissal történő emelés nélkül a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg közötti dózisokban adott Sprimeo HCT lényegesen nagyobb arányban állította be a szisztolés/diasztolés vérnyomást ($< 140/90$ Hgmm), mint a megfelelő monoterápiák. Ebben a betegpopulációban a Sprimeo HCT a 150 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg dózisok között dózisfüggő 20,6/12,4 Hgmm – 24,8/14,5 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést okozott, ami lényegesen jobb volt, mint a megfelelő monoterápiáké. A kombinált kezelés biztonságossága hasonló volt, mint a megfelelő monoterápiáké, a hipertónia súlyosságára, valamint a további kardiovaszkuláris kockázat meglétére vagy hiányára való tekintet nélkül. A kombinált kezelés mellett a hipotenzió és az azzal összefüggő nemkívánatos események nem gyakoriak voltak, előfordulási gyakoriságuk nem volt nagyobb az idős betegeknél.

Egy, a 300 mg aliszkiren-kezelésre randomizált, és nem megfelelő módon reagáló 880 betegen végzett vizsgálatban az aliszkiren/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg kombináció okozta 15,8/11,0 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenés lényegesen nagyobb volt, mint amit a 300 mg aliszkiren monoterápia idézett elő. Egy, a 25 mg hidroklorotiazid kezelésre randomizált, és nem megfelelő módon reagáló 722 betegen végzett vizsgálatban az aliszkiren/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg kombináció okozta 16,78/10,7 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenés lényegesen nagyobb volt, mint amit a 25 mg hidroklorotiazid monoterápia idézett elő.

Egy másik klinikai vizsgálatban a Primeo HCT hatásosságát és biztonságosságát is értékelték 489 olyan elhízott, hipertóniás betegnél, akik nem reagáltak a 25 mg hidroklorotiazid kezelésre (a kiindulási szisztolés/diasztolés vérnyomás 149,4/96,8 Hgmm). Ebben a nehezen kezelhető betegpopulációban a Primeo HCT 15,8/11,9 Hgmm-es szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést biztosított, az irbezartán/hidroklorotiazid okozta 15,4/11,3 Hgmm-es, az amlodipin/hidroklorotiazid okozta 13,6/10,3 Hgmm-es, valamint a hidroklorotiazid monoterápia okozta 8,6/7,9 Hgmm-es vérnyomáscsökkenéssel szemben, a hidroklorotiazid monoterápiához hasonló biztonságossággal.

Egy 183, randomizált, súlyos hipertóniás betegen (az ülő helyzetben mért átlagos diasztolés vérnyomás ≥ 105 és < 120 Hgmm) végzett vizsgálatban igazolták, hogy az aliszkiren-kezelés 25 mg hidroklorotiazid opcionális hozzáadásával biztonságosan és hatásosan csökkenti a vérnyomást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Aliszkiren

Felszívódás

Szájon át történő bevitelt követően az aliszkiren plazma csúskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a $C_{\max}$ -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

Megoszlás

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése közepes fokú (47-51%) és a koncentrációtól független.

Metabolizmus és elimináció

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (a szájon át alkalmazott radioaktív izotóppal jelölt adag visszanyerhetősége = 91%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

Linearitás

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével az aránynál kissé nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC $\sim 2,3$ -szoros, a $C_{\max}$ $\sim 2,6$ -szoros növekedését eredményezi. A dózisarányosságtól való eltérést felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

Hidroklorotiazid

Felszívódás

Egyetlen orális adag után a hidroklorotiazid felszívódása gyors ($T_{\max}$ kb. 2 óra). Az átlagos AUC emelkedése lineáris és a terápiás tartományban a dózissal arányos.

A táplálék hidroklorotiazid felszívódásra gyakorolt hatásának, ha van egyáltalán, kicsi a klinikai jelentősége. A hidroklorotiazid abszolút biohasznosulása per os alkalmazás esetén 70%.

Megoszlás

A látszólagos megoszlási térfogat 4-8 l/kg. A keringő hidroklorotiazid a szérumproteinekhez kötődik (40-70%), főként a szérumalbuminhoz. A hidroklorotiazid a plazmában észlelhető szint mintegy háromszorosának megfelelő szinten akkumulálódik még az erythrocytáiban.

Metabolizmus és elimináció

A hidroklorotiazid elsősorban változatlan vegyület formájában eliminálódik. A hidroklorotiazid a plazmából a terminális eliminációs fázisban átlagosan 6-15 órás felezési idővel eliminálódik. Ismételt adagolás mellett a hidroklorotiazid kinetikája nem változik, és napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció minimális. A felszívódott adag több mint 95%-a változatlan vegyület formájában a vizeletben választódik ki. A renális clearance passzív filtrációból és a renális tubulusokba történő aktív szekrécióból tevődik össze.

Aliszkiren/hidroklorotiazid

A Sprimeo HCT tabletta szájon át történő alkalmazását követően a medián plazma csúcskoncentráció az aliszkiren esetén 1 órán belül, a hidroklorotiazid esetén 2,5 órán belül kialakul.

A Sprimeo HCT felszívódásának sebessége és mértéke azonos a külön-külön, monoterápiában adott aliszkiren és hidroklorotiazid biohasznosulásával. A táplálkozás hasonló hatását észlelték a Sprimeo HCT, mint az egyes monoterápiák esetén.

A betegekben észlelt jellemzők

Kimutatták, hogy a Sprimeo HCT nemtől, életkortól, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól függetlenül hatékony, naponta egyszer alkalmazandó vérnyomáscsökkentő, felnőtt betegek számára.

Az aliszkiren farmakokinetikája nem módosul jelentősen az enyhe-, közepes fokú májbetegségben szenvedő betegeknél. Ennek következtében az enyhe-, közepes fokú májbetegségben szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Sprimeo HCT kezdő adagját. Súlyos májbetegségben szenvedő betegek Sprimeo HCT-kezelésével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok. A Sprimeo HCT a súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az enyhe-, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Sprimeo HCT kezdő adagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Beszűkült veseműködés fennállása esetén a hidroklorotiazid átlagos plazma csúcskoncentráció és AUC-értéke emelkedett, és a vizelettel történő kiválasztás sebessége csökkent. Az enyhe - közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél a hidroklorotiazid AUC 3-szoros emelkedését észlelték. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél az AUC 8-szoros emelkedését észlelték. A Sprimeo HCT az anuriában vagy a súlyos vesekárosodásban ($GFR < 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) szenvedő betegek esetén ellenjavallt és Sprimeo HCT ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a C_{max} 1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknél. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknél az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknél a betegeknél a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknél (lásd 4.4 pont).

A Sprimeo HCT kezdő adagjának módosítása idős betegeknél nem szükséges. Néhány adat arra utal, hogy a hidroklorotiazid szisztémás clearance-e mind az egészséges, mind a hypertóniás idős betegek esetén kisebb, mint az egészséges fiatal önkénteseknél.

Gyermekgyógyászati betegcsoport esetén farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az aliszkiirennel végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiirennel ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival. Egy, az aliszkiirennel patkányokon végzett 2 éves vizsgálatban és transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenomát és egy coecum-adenocarcinomát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Az aliszkiirennel nem rendelkezik semmilyen mutagén-, embryo-foetalis toxicitási vagy teratogenitási potenciállal. Patkányokban nem befolyásolta a fertilitást, a prenatális fejlődést és a posztnatális fejlődést.

A hidroklorotiazid embereken történő alkalmazását preklinikai vizsgálatok, köztük *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok és rágcslókon végzett reprodukív toxicitási és karcinogenitási vizsgálatok támasztják alá. A hidroklorotiaziddal kapcsolatban nagy mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, melyekre a megfelelő részekben utalás történik.

A 2 hetes és 13 hetes toxicitási vizsgálatokban megfigyelt eredmények egybehangzóak voltak a korábban az aliszkiirennel vagy a hidroklorotiazid monoterápia esetén megfigyelttel. Nem észleltek új vagy váratlan, a humán alkalmazás során jelentőséggel bíró eredményt. A 13 hetes toxicitási vizsgálatokban patkányoknál a mellékvese zona glomerulosájának fokozott celluláris vakuolizációját észlelték. Ezt hidroklorotiaziddal kezelt állatoknál tapasztalták, de nem észlelték olyan állatoknál, amelyek csak aliszkiirennel vagy vehiculumot kaptak. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezt az eltérést az aliszkiirennel/hidroklorotiazid kombináció fokozta volna, mivel ez minden állatnál csak minimális súlyossági fokban volt észlelhető.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Laktóz-monohidrát
Búzakeményítő
Povidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Talkum

Bevonat:

Talkum
Hípromellóz
Makrogol
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

24 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PA/Alu/PVC – Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomag 7, 14, 28, 30, 50 vagy 56 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás 90, 98 vagy 280 tablettát tartalmaz.

PVC/poliklorotrifluoroetilén (PCTFE) – Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomag 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 vagy 98 tablettát tartalmaz.

Az egységcsomag (adagonként perforált buborékfólia) 56 × 1 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás 280 tablettát tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás (adagonként perforált buborékfólia) 98 × 1 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/061-080

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2011.06.23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilanciái tervben részletezett farmakovigilanciái tevékenységeket a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervnek, illetve annak az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A CHMP-nek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerről szóló irányelve szerint a soronkövetkező Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR) benyújtásával egyidőben a frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az érvényben lévő biztonságossági előírásra, farmakovigilancia tervre vagy kockázat-minimalizálási tevékenységekre
- Ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredményekszületnek, ezeket 60 napon belül be kell nyújtaniuk.
- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

Nem értelmezhető.

- **A FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEKRE VONATKOZÓ KÖTELEZETTSÉGEK**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja végrehajtja a következő intézkedéseket a megadott határidőn belül:

Leírás	Lejárat napja
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az ALTITUDE vizsgálat aktív kezelési fázisának végső eredményeit és vizsgálati jelentését, amint azok rendelkezésre állnak.	2012. július 31.
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy frissített kockázatkezelési tervet (RMP), amely megfelelően leír minden biztonságossági vonatkozást, farmakovigilanciai tevékenységet és beavatkozást, melyek célja a kockázatok azonosítása, jellemzése, megelőzése vagy minimalizálása.	A Bizottsági Határozatot követő egy hónapon belül.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ EGYSÉGCSOMAG KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYSZÁMA(I)

EU/1/11/683/010	7 filmtabletta
EU/1/11/683/011	14 filmtabletta
EU/1/11/683/012	28 filmtabletta
EU/1/11/683/013	30 filmtabletta
EU/1/11/683/014	50 filmtabletta
EU/1/11/683/015	56 filmtabletta
EU/1/11/683/016	56 filmtabletta (56x1; adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/11/683/017	90 filmtabletta
EU/1/11/683/018	98 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ EGYSÉGSOMAG KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA (PVC/PCTFE VAGY PA/ALU/PVC)

BUBORÉKFÓLIA (NAPTÁR) (PVC/PCTFE VAGY PA/ALU/PVC)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmdoboz
Aliskiren/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
49 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖNFIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/020	280 filmtabletta (20x14)
EU/1/11/683/019	98 filmtabletta (2x49; adagonként perforált buborékfólia)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
30 filmtabletta
3 darab, egyenként 30 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
49 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
280 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/019	98 filmtabletta (2x49; adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/11/683/020	280 filmtabletta (20x14)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
280 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
90 filmtabletta
3 darab, egyenként 30 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ EGYSÉGCSOMAG KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/030	7 filmtabletta
EU/1/11/683/031	14 filmtabletta
EU/1/11/683/032	28 filmtabletta
EU/1/11/683/033	30 filmtabletta
EU/1/11/683/034	50 filmtabletta
EU/1/11/683/035	56 filmtabletta
EU/1/11/683/036	56 filmtabletta (56x1; adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/11/683/037	90 filmtabletta
EU/1/11/683/038	98 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ EGYSÉGCSONAG KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA (PVC/PCTFE VAGY PA/ALU/PVC)

BUBORÉKFÓLIA (NAPTÁR) (PVC/PCTFE VAGY PA/ALU/PVC)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmdoboz
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmdobozként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmdoboz
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
49 filmdoboz
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/040	280 filmtabletta (20x14)
EU/1/11/683/039	98 filmtabletta (2x49; adagonként perforált buborékfólia)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Primeo HCT 150 mg/25 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
30 filmtabletta
3 darab, egyenként 30 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
49 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJABÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmdoboz
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmdobozként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 filmdoboz
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
280 filmdoboz
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/039	98 filmtabletta (2x49; adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/11/683/040	280 filmtabletta (20x14)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
280 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
90 filmtabletta
3 darab, egyenként 30 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ EGYSÉGCSOMAG KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/050	7 filmtabletta
EU/1/11/683/051	14 filmtabletta
EU/1/11/683/052	28 filmtabletta
EU/1/11/683/053	30 filmtabletta
EU/1/11/683/054	50 filmtabletta
EU/1/11/683/055	56 filmtabletta
EU/1/11/683/056	56 filmtabletta (56x1; adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/11/683/057	90 filmtabletta
EU/1/11/683/058	98 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ EGYSÉGSOMAG KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmdoboz
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmdoboz
14 filmdoboz
28 filmdoboz
30 filmdoboz
50 filmdoboz
56 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA (PVC/PCTFE VAGY PA/ALU/PVC)

BUBORÉKFÓLIA (NAPTÁR) (PVC/PCTFE VAGY PA/ALU/PVC)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
49 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/060	280 filmtabletta (20x14)
EU/1/11/683/059	98 filmtabletta (2x49; adagonként perforált buborékfólia)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
30 filmtabletta
3 darab, egyenként 30 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
49 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJABÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
280 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/059
EU/1/11/683/060

98 filmtabletta (2x49; adagonként perforált buborékfólia)
280 filmtabletta (20x14)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
280 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
90 filmtabletta
3 darab, egyenként 30 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJABÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ EGYSÉGCSONAG KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/070	7 filmtabletta
EU/1/11/683/071	14 filmtabletta
EU/1/11/683/072	28 filmtabletta
EU/1/11/683/073	30 filmtabletta
EU/1/11/683/074	50 filmtabletta
EU/1/11/683/075	56 filmtabletta
EU/1/11/683/076	56 filmtabletta (56x1; adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/11/683/077	90 filmtabletta
EU/1/11/683/078	98 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ EGYSÉGCSONAG KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/061	7 filmdoboz
EU/1/11/683/062	14 filmdoboz
EU/1/11/683/063	28 filmdoboz
EU/1/11/683/064	30 filmdoboz
EU/1/11/683/065	50 filmdoboz
EU/1/11/683/066	56 filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA (PVC/PCTFE VAGY PA/ALU/PVC)

BUBORÉKFÓLIA (NAPTÁR) (PVC/PCTFE VAGY PA/ALU/PVC)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
49 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/080	280 filmtabletta (20x14)
EU/1/11/683/079	98 filmtabletta (2x49; adagonként perforált buborékfólia)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Primeo HCT 300 mg/25 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
30 filmtabletta
3 darab, egyenként 30 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.
49 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/069	280 filmtabletta (20x14)
EU/1/11/683/067	90 filmtabletta (3x30)
EU/1/11/683/068	98 filmtabletta (2x49)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PVC/PCTFE BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Spimeo HCT 300 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
280 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/079	98 filmtabletta (2x49; adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/11/683/080	280 filmtabletta (20x14)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PA/ALU/PVC BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmtabletta
Aliszkiren/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és búzakeményítőt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
280 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.
90 filmtabletta
3 darab, egyenként 30 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/683/068	98 filmdoboz (2x49)
EU/1/11/683/069	280 filmdoboz (20x14)
EU/1/11/683/067	90 filmdoboz (3x30)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmtabletta

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmtabletta

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmtabletta

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmtabletta

Aliszkiren/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sprimeo HCT és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sprimeo HCT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sprimeo HCT-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sprimeo HCT-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A SPRIMEO HCT ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Sprimeo HCT tablettát két hatóanyagot tartalmaz, az úgynevezett aliszkirent és hidroklorotiazidot. Mindkét hatóanyag segít a magas vérnyomás (hipertónia) beállításában.

Az aliszkiren olyan vegyület, ami a renin-gátlóknak nevezett új gyógyszer-csoportba tartozik. Ezek csökkentik a szervezet által termelt angiotenzin-II mennyiségét. Az angiotenzin-II az ereket összehúzza, ami megemeli a vérnyomást. Az angiotenzin-II mennyiségének csökkentése ellazítja az ereket, ami csökkenti a vérnyomást.

A hidroklorotiazid a tiazid vízhajtóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A hidroklorotiazid növeli a termelődő vizelet mennyiségét, ami szintén csökkenti a vérnyomást.

A magas vérnyomás fokozza a szív és a verőerek terhelését. Amennyiben ez hosszú időn keresztül fennáll, károsíthatja az agy, szív és vesék ereit, és ez agyvérzést, szívelégtelenséget, szívrohamot vagy veselégtelenséget okozhat. A vérnyomás normális szintre történő csökkentésekor ezen rendellenességek kialakulásának a kockázata is csökken.

A Sprimeo HCT-t a magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák.

2. TUDNIVALÓK A SPRIMEO HCT SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Sprimeo HCT-t

- ha allergiás (túlérzékeny) az aliszkirenre vagy a hidroklorotiazidra, a szulfonamid származékot tartalmazó gyógyszerekre (légtúti vagy húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) vagy a Sprimeo HCT egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, ne szedje a Sprimeo HCT-t, és forduljon orvosához tanácsért.
- ha alábbi típusú angioödémája (nehezített légzés vagy nyelés, valamint az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása) volt:
 - aliszkiren hatóanyagú gyógyszer szedésekor kialakult angioödéma.
 - örökletes angioödéma.
 - ismeretlen eredetű angioödéma.
- ha több mint 3 hónapos terhes. (A terhesség korai szakaszában is javasolt elkerülni a Sprimeo HCT szedését – lásd a Terhesség című részt).
- ha terhességének 3.-9. hónapjában van.
- ha súlyos máj- vagy vesebetegségben szenved.
- ha szervezete nem képes vizeletet termelni (anúria).
- ha a vére kálium- vagy nátriumszintje a kezelés ellenére is túl alacsony.
- ha a vére kalciumszintje a kezelés ellenére is túl magas.
- ha köszvénye van (húgysavkristályok alakulnak ki az ízületeiben).
- ha ciklosporint (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy veleszületett allergiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer), itakonazolt (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy kinidint (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer) szed.
- ha cukorbetegsége van vagy károsodott a veseműködése, és a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszercsoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
 - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
 - vagy
 - egy „angiotenzin 2-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, ne szedje a Sprimeo HCT-t, és beszéljen kezelőorvosával.

A Sprimeo HCT fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha károsodott a veseműködése, kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja, hogy a Sprimeo HCT alkalmas-e az Ön számára, és az Ön gondos megfigyelése mellett dönthet.
- ha veseátültetése volt.
- ha májbetegségben szenved.
- ha szívbetegségben szenved.
- ha angioödéma tüneteit észleli (nehezített légzés vagy nyelés, valamint az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása). Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a Sprimeo HCT szedését, és forduljon kezelőorvosához.
- ha cukorbeteg (magas a vércukorszintje).
- ha vérében magas a koleszterin- vagy a trigliceridszint.
- ha lupusz eritematózus nevű betegségben szenved (nevezik „bőrfarkasnak” vagy „SLE”-nek is).

- ha allergiás vagy asztmás.
- a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszeres csoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
 - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
 - vagy
 - egy „angiotenzin 2-receptor gátlóval”, mint amilyen a valsartán, telmisartán, irbesartán, stb.
- ha alacsony sótartalmú étrendet fogyaszt.
- ha olyan panaszokat és tüneteket észlel, mint a szokatlan szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy izomgörcs, hányinger, hányás vagy a kórosan gyors szívverés, ami a hidroklorotiazid túlzott hatását jelezheti (a Sprimeo HCT-ben van).
- ha bőrreakciókat észlel, mint amilyen például a napozás utáni bőrkiütés.
- ha látásromlást vagy szemfájdalmat észlel. Ezek a szem belsejében lévő nyomás emelkedésének tünetei lehetnek, ami a Sprimeo HCT szedése esetén órákon vagy heteken belül bekövetkezhet. Kezeletlen esetben ez végleges látásromláshoz vezethet.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, beszéljen kezelőorvosával.

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Sprimeo HCT alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos 3 hónapnál idősebb terhesség esetén szedni, mert ebben az időszakban súlyosan károsíthatja a magzatot (lásd a „Terhesség” részt).

A Sprimeo HCT alkalmazása gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javasolt.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- lítium (a depresszió bizonyos formáinak kezelésére szolgáló gyógyszer).
- olyan gyógyszerekkel vagy hatóanyagokkal, amelyek növelik a vérben a kálium mennyiségét. Ezek közé tartoznak a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók, a kálium-megtakarító gyógyszerek és a heparin.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a kálium mennyiségét a vérben, mint például a diuretikumok (vízhajtók), kortikoszteroidok, hashajtók, karbenoxolon, amfotericin vagy penicillin G.
- olyan gyógyszerek, amelyek „torsades de pointes”-t (szívrítmuszavar) képesek előidézni, mint például az antiaritmiás szerek (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek) és egyes antipszichotikumok.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a nátrium mennyiségét a vérben, mint például az antidepresszánsok, az antipszichotikumok és az epilepszia elleni szerek (karbamazepin).
- fájdalomcsillapítók, mint például a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), köztük a szelektív ciklooxygenáz-2 gátlók (COX-2 gátlók).
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkentik a vérnyomást, beleértve a metildopát is.
- a vérnyomást emelő gyógyszerek, mint például a noradrenalin vagy az adrenalin.
- digoxin vagy más digitális glikozidok (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek).
- D-vitamin és kalciumsók.
- a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek (a szájon át szedendő szerek [mint például a metformin] vagy az inzulinok).
- olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik a vércukorszintet, mint például a béta-blokkolók és a diazoxid.
- köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az allopurinol.

- antikolinerg szerek (különböző betegségek, például az emésztőrendszer görcsei, a húgyhólyaggörcs, az asztma, a tengeribetegség, az izomgörcsök, a Parkinson-kór kezelésére és az anesztézia elősegítésére szolgáló gyógyszerek).
- amantadin (a Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszer, amit a vírusok okozta bizonyos betegségek kezelésére vagy megelőzésére is alkalmaznak).
- kolesztiramin, kolesztipol vagy más epesavkötő gyanták (főként a magas vérsírszint kezelésére használt hatóanyagok).
- citotoxikus gyógyszerek (a rák kezelésére alkalmazzák), mint például metotrexát vagy ciklofoszfamid.
- izomrelaxánsok (a műtétek alatt az izmok ellazítására alkalmazott gyógyszerek).
- alkohol, altatók és anesztetikumok (olyan gyógyszerek, amelyek lehetővé teszik, hogy a beteg műtéten vagy egyéb beavatkozáson essen át).
- jódzott kontrasztanyagok (képalkotó vizsgálatokhoz használt vegyületek).
- ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszerek.

Lehet, hogy orvosának módosítani kell a gyógyszer adagját, és/vagy más óvintézkedéseket kell tenni, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- furoszemid (a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszer, mely megnöveli a vizelet mennyiségét).
- fertőzések kezelésére alkalmazott egyes gyógyszerek, mint a ketokonazol.
- verapamil (a vérnyomás csökkentésére, a szívritmus szabályozására vagy az angina pectorisz kezelésére alkalmazott gyógyszer).

A Primeo HCT egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Primeo HCT-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad a Primeo HCT-t grépírről bevenni.

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa rendszerint azt tanácsolja majd Önnek, hogy hagyja abba a Primeo HCT szedését a tervezett terhesség előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Primeo HCT helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani. A Primeo HCT alkalmazása nem ajánlott a terhesség alatt, és tilos szedni, amikor több mint 3 hónapos terhes, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha gyermeket szoptat vagy nemsokára szoptatni kezd. Szoptató anyák számára nem javasolt a Primeo HCT-kezelés, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A magas vérnyomás kezelésére alkalmazott számos egyéb gyógyszerhez hasonlóan ettől a gyógyszertől szédülhet. Ha ezt a tünetet észleli, ne vezessen gépjárművet és ne használjon szerszámokat vagy ne kezeljen gépeket.

Fontos információk a Primeo HCT egyes összetevőiről

A Primeo HCT laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Primeo HCT búzakeményítőt tartalmaz. Cöliákia (lisztérzékenység) esetén szedhető, de búzaallergiában (nem azonos a cöliákiával) szenvedő beteg esetében nem alkalmazható.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A SPRIMEO HCT-T?

A Sprimeo HCT-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A Sprimeo HCT szokásos adagja napi egy tabletta. A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni. A Sprimeo HCT-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad a Sprimeo HCT-t grépfrútlével bevenni. Kezelése alatt vérnyomása változásától függően kezelőorvosa módosíthatja gyógyszer adagját.

Lehet, hogy a Sprimeo HCT-t azért írták fel Önnek, mert az Ön előző kezelése nem csökkentette eléggé a vérnyomását. Ebben az esetben kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogyan váltson arról a kezelésről Sprimeo HCT-re.

Ha az előírtnál több Sprimeo HCT-t vett be

Ha véletlenül túl sok Sprimeo HCT tablettát vett be, haladéktalanul értesítse orvosát. Lehet, hogy orvosi ellátásra szorul.

Ha elfelejtette bevenni a Sprimeo HCT-t

Ha elfelejt bevenni egy adagot ebből a gyógyszerből, vegye be, amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Amennyiben azonban már közel van a következő adag bevitelének időpontja, akkor csak a következő adagot vegye be a szokásos időben. **Ne vegyen be kétszeres adagot** (egyszerre két tablettát) a kihagyott tabletta pótlására.

Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, még akkor se, ha jól érzi magát (hacsak orvosa nem mondja Önnek).

A magas vérnyomásban szenvedő emberek betegségüknek gyakran semmilyen tünetét nem észlelik. Sokan közülük teljesen jól érezhetik magukat. A lehető legjobb eredmények elérése és a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében nagyon fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan az orvos utasításainak megfelelően szedje. Akkor is jelentkezzen a megbeszélt kontrollvizsgálatra orvosánál, ha jól érzi magát.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Sprimeo HCT is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét. Lehet, hogy abba kell hagynia a Sprimeo HCT szedését.

A klinikai vizsgálatok során a Sprimeo HCT-vel kezelt betegeknél jelentett mellékhatások az alábbiak voltak:

Gyakori (10 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik):

- Hasmenés.

Két hatóanyag bármilyen kombinációja esetén az egyes összetevőkkel járó mellékhatások nem zárhatók ki.

Aliszkiren:

Gyakori (10 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik):

- Hasmenés.
- Ízületi fájdalom (artralgia).
- Magas káliumszint a vérben.
- Szédülés.

Nem gyakori (100 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik):

- Bőrkiütés (ez allergiás reakciók vagy az angioödéma tünete is lehet – lásd alább, a „ritka” mellékhatásoknál).
- Vesebetegség, beleértve a heveny veseelégtelenséget (súlyosan lecsökkent vizelettermelés).
- A kezek, a bokák vagy a lábak duzzanata (perifériás ödéma).
- Súlyos bőrreakciók (toxikus epidermális nekrozis és/vagy szájnyálkahártya reakciók - vörös bőr, az ajak, a szem vagy a szájnyálkahártya felhólyagosodása, hámló bőr, láz).
- Alacsony vérnyomás.

Ritka (1000 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik):

- Allergiás reakciók (túlérzékenység) és angioödéma (ezek tünetei közé tartozhat a nehezített légzés vagy nyelés, a kiütés, a viszketés, a csalánkiütés, valamint az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása, a szédülés).
- Emelkedett kreatininszint a vérben.

Hidroklorotiazid:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 esetében jelentkezik):

- Alacsony káliumszint a vérben.
- Emelkedett vérzsírszint.

Gyakori (10 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik):

- Magas húgysavszint a vérben.
- Alacsony magnéziumszint a vérben.
- Alacsony nátriumszint a vérben.
- Szédülés, felálláskor bekövetkező ájulás.
- Csökkent étvágy.
- Hányinger és hányás.
- Viszkető bőrkiütés és másfajta bőrkiütések.
- A hímvesző merevedés elérésének vagy fenntartásának képtelensége.

Ritka (1000 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik):

- Alacsony vérlemezkeszám (néha vérzéssel vagy a bőr alatti véraláfutással).
- A vér kalciumszintjének emelkedése.
- Emelkedett vércukorszint.
- A cukorbetegséggel járó anyagcsereállapot romlása.
- Szomorú hangulat (depresszió).
- Alvászavar.
- Szédülés.
- Fejfájás.
- Érzéketlenség és zsibbadás.
- Látászavar.
- Szabálytalan szívverés.
- Kellemetlen érzés a hasban.
- Székrekedés.
- Hasmenés.
- Májbetegségek, amelyek a bőr és a szemek sárgás elszíneződésével jelentkezhetnek.
- A bőr fokozott érzékenysége a napsugárzással szemben.
- Cukorürítés a vizeletben.

Nagyon ritka (10 000 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik):

- Láz, torokfájás vagy szájüregi fekélyek, gyakoribb fertőzések (a fehérvérsejtek hiánya vagy alacsony száma).
- Sápadt bőr, fáradtság, légszomj, sötét színű vizelet (hemolitikus eredetű vérszegénység).
- Bőrkíütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés (túlerzékenységi reakciók).
- Zavartság, fáradtság, izomrángás és izomgörcs, gyorsult légzés (hipoklorémiás alkalózis).
- Lázzal kísért nehézlégzés, köhögés, sípoló légzés, légszomj (respiratórikus distressz, beleértve a tüdőgyulladást és a tüdőödémát is).
- Erős felhasi fájdalom (hasnyálmirigy-gyulladás).
- Arckiütés, ízületi fájdalom, izombetegség, láz (lupusz eritematózus).
- Olyan tünetekkel járó érgyulladás, mint a bőrkíütés, bíborvörös pontszerű kiütések, láz (vaszkulítisz).
- Bőrkíütéssel, a bőr vörös elszíneződésével, az ajkak, a szemek vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodásával, a bőr hámlásával, lázzal járó súlyos bőrbetegség (toxikus epidermális nekrolízis).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Gyengeség.
- Véraláfutás és gyakori fertőzések (aplasztikus anémia).
- Látáscsökkenés vagy szemfájdalom a szem túl magas belnyomása miatt (a heveny zárt zugú zöld hályog lehetséges tünetei).
- Súlyos bőrbetegség, ami bőrkíütést, bőrpírt, az ajkak, szemek vagy szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodását, a bőr hámlását, lázat okoz (eritéma multiforme).
- Izomgörcs.
- Erősen lecsökkent vizelettermelés (vesebetegség vagy veseelégtelenség lehetséges tünetei), gyengeség (aszténia).
- Láz.

5. HOGYAN KELL A SPRIMEO HCT-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje a Sprimeo HCT-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Sprimeo HCT

- A Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmtabletta 150 mg aliszkirent (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz. Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, laktóz-monohidrát, búzakeményítő, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid, talkum, hipromellóz, makrogol, titán-dioxid (E171).
- A Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmtabletta 150 mg aliszkirent (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmaz. Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, laktóz-monohidrát, búzakeményítő, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid, talkum, hipromellóz, makrogol, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172).
- A Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmtabletta 300 mg aliszkirent (hemifumarát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz. Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, laktóz-monohidrát, búzakeményítő, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid, talkum, hipromellóz, makrogol, titán-dioxid (E171) vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172).
- A Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmtabletta 300 mg aliszkirent (hemifumarát formájában) és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmaz. Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, laktóz-monohidrát, búzakeményítő, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid, talkum, hipromellóz, makrogol, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Sprimeo HCT készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmtabletta fehér, ovális filmtabletta, az egyik oldalon „LCT”, a másikon „NVR” felirattal.

A Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmtabletta halványsárga, ovális filmtabletta, az egyik oldalon „CLL”, a másikon „NVR” felirattal.

A Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmtabletta lilásfehér, ovális filmtabletta, az egyik oldalon „CVI”, a másikon „NVR” felirattal.

A Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmtabletta világossárga, ovális filmtabletta, az egyik oldalon „CVV”, a másikon „NVR” felirattal.

A Sprimeo HCT 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, vagy 98 tablettát tartalmazó csomagolásban kapható.

A 90 (3×30), 98 (2×49) vagy 280 (20×14) tablettát tartalmazó csomagolási egységek gyűjtőcsomagolások.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

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

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.